



TESIS - SM 142501

**KONTROL OPTIMAL PERTUMBUHAN TUMOR TULANG
PADA PENYAKIT MULTIPLE MYELOMA**

RIZKI FAUZIAH
NRP 1214 201 022

Dosen Pembimbing:
Dr. Dra. Mardlijah, M.T.

PROGRAM MAGISTER
JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER
SURABAYA
2017



THESIS - SM 142501

**OPTIMAL CONTROL OF TUMOR GROWTH IN MYELOMA
BONE DISEASE**

RIZKI FAUZIAH
NRP 1214 201 022

Supervisor:
Dr. Dra. Mardijah, M.T.

MASTER'S DEGREE
MATHEMATICS DEPARTMENT
FACULTY OF MATHEMATICS AND NATURAL SCIENCES
SEPULUH NOPEMBER INSTITUTE OF TECHNOLOGY
SURABAYA
2017

**KONTROL OPTIMAL PERTUMBUHAN TUMOR TULANG PADA
PENYAKIT *MULTIPLE MYELOMA***

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Magister Sains (M.Si.)
di

Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya

Oleh :
RIZKI FAUZIAH
NRP. 1214 201022

Tanggal Ujian : 5 Januari 2017
Periode Wisuda: Maret 2017

Disetujui oleh :




Dr. Dra. Mardlijah, M.T.
NIP. 19670114 199102 2 001

(Pembimbing)



Endah Rokhmah MP., S.Si, MT., Ph.D
NIP. 19761213 200212 2 001

(Penguji)



Dr. Hariyanto, M.Si.
NIP. 19530414 198203 1 002

(Penguji)



Dr. Dieky Adzkiya, S.Si, M.Si.
NIP. 19830517 200812 1 003

(Penguji)



an. Direktur Program Pascasarjana
Asisten Direktur

Prof. Dr. Ir. Tri Widjaja, M.Eng.
NIP. 19611021 198603 1 001

an. Direktur Program Pascasarjana
Asisten Direktur

Prof. Dr. Ir. Tri Widjaja, M.Eng.
NIP. 19611021 198603 1 001

KONTROL OPTIMAL PERTUMBUHAN TUMOR TULANG PADA PENYAKIT MULTIPLE MYELOMA

Nama Mahasiswa : Rizki Fauziah
NRP : 1214 201 022
Pembimbing : Dr. Dra. Mardlijah, M.T.

ABSTRAK

Tumor *Myeloma* adalah sebuah tumor yang berasal dari sel plasma yang memproduksi imunoglobulin abnormal. Penyebab terbentuknya sel *myeloma* adalah adanya radiasi pengion, stimulasi antigenik, atau sarkoma. Sel *myeloma* ini mengganggu proses *remodeling* tulang. Penelitian ini membahas model matematika remodeling tulang dengan tumor myeloma dan penambahan kontrol keberhasilan dari pengobatan. Model dinamika *remodeling* tulang diberikan tambahan variabel kontrol optimal pengobatan dengan tujuan meminimalkan jumlah sel tumor dengan jalan pengoptimalan efek kemoterapi (u_1^*). Variabel kontrol lain adalah (u_2^*) yang bertujuan mengontrol jumlah sel osteoklas dengan jalan pengoptimalan efektifitas obat herbal. Penyelesaian kontrol optimal dilakukan dengan menggunakan prinsip minimum pontryagin. Kemudian perhitungan numerik untuk mendapatkan solusi optimal digunakan program Matlab berdasarkan metode Runge-Kutta Orde Empat. Pada simulasi menunjukkan bahwa kontrol keefektifitasan kemoterapi dapat meminimalkan jumlah sel tumor, sedangkan kontrol keefektifitasan pengobatan herbal kurang efektif dalam meminimalkan sel tumor. **Kata kunci:** Pertumbuhan tumor, Penyakit tulang *Myeloma*, *Remodeling* tulang, prinsip minimum pontryagin, Kontrol optimal

OPTIMAL CONTROL OF TUMOR GROWTH IN MYELOMA BONE DISEASE

Name : Rizki Fauziah
NRP : 1214 201 022
Supervisor : Dr. Dra. Mardlijah, M.T.

ABSTRACT

Myeloma tumor is a tumor derived from plasma cells produce abnormal immunoglobulin. The cause of the formation of myeloma cells is the presence of ionizing radiation, antigenic stimulation, or sarcoma. These myeloma cells interfere with the process of bone remodeling. This study discusses the mathematical model of bone remodeling with myeloma tumor control and the addition of the success of the treatment. Model dynamics bone remodeling granted additional control variables optimal treatment with the aim of minimizing the number of tumor cells by optimizing the effects of chemotherapy (u_1^*). Another control variable is (u_2^*) which aims to control the number of osteoclast by way of optimizing the effectiveness of herbal medicine. Completion of optimal control is done by using the minimum principle of Pontryagin. Numerical calculation to obtain the optimal solution used Matlab software based on the Runge-Kutta methods Four Order.

Keywords: Tumor growth, Myeloma bone disease, bone remodeling, Optimal Control, Pontryagin Minimum Principle

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan Alhamdulillahirrobbilalamin, segala puji bagi Allah yang memiliki semua ilmu dan karena limpahan rahmat, kasih sayang serta petunjuk-NYA penulis dapat menyelesaikan Tesis ini yang berjudul :

Kontrol Optimal Pertumbuhan Tumor Tulang Pada Penyakit Multiple Myeloma

Sebagai salah satu syarat kelulusan program Magister Matematika FMIPA ITS.

Dalam penulisan tesis ini, tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa adanya bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Disampaikan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu atas terselesaikannya Tesis ini :

1. Ibu, Bapak, beserta keluarga tercinta yang selalu memberikan dukungan, doa, dan motivasi agar penulis dapat menyelesaikan Tesis ini.
2. Bapak Dr. Mahmud Yunus, M.Si., selaku ketua program studi Pascasarjana Matematika Institut Teknologi Sepuluh Nopember
3. Dr. Dra. Mardlijah, MT. selaku Dosen Pembimbing yang telah memberikan bimbingan dan arahan baik penulisan Tesis maupun materi dalam hal pengembangan dan penyelesaian kontrol optimal
4. Direktorat Jendral Perguruan Tinggi (DIKTI) yang telah memberikan beasiswa BPPDN *Fresgraduate*
5. Bapak Ibu dosen serta seluruh staf Tenaga Kependidikan jurusan Matematika Institut Teknologi Sepuluh Nopember
6. Teman-teman seperjuangan Tesis, Ruzika, Dewi, Novi, dan Farah atas dukungan serta kebersamaan dalam menyelesaikan Tesis ini
7. Keluarga besar Pascasarjana Matematika ITS 2014, dan semua pihak yang telah membantu proses penulisan Tesis ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu. Terima kasih.

Semoga Allah SWT memberikan anugerah dan karunia-Nya kepada semua pihak yang telah membantu menyelesaikan Tesis ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih banyak kekurangan, kesalahan dan sangat jauh dari sempurna, sehingga segala kritik dan saran yang sifatnya membangun sangat diperlukan. Kritik dan saran bisa dikirim melalui email penulis 10rizkifauziah@gmail.com. Akhirnya semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi pembaca, khususnya mahasiswa Institut Teknologi Sepuluh Nopember.

Surabaya, Januari 2017

Rizki Fauziah

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	ix
Kata Pengantar	xi
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR SIMBOL	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Batasan Masalah	2
1.4 Tujuan Penelitian	3
1.5 Manfaat Penelitian	3
BAB II KAJIAN PUSTAKA DAN DASAR TEORI	5
2.1 Penelitian Terdahulu	5
2.2 Tumor Tulang Myeloma	6
2.3 Proses <i>Remodeling</i> Tulang	7
2.3.1 Model Matematika <i>Remodeling</i> Tulang	9
2.3.2 Model Matematika <i>Remodeling</i> Tulang dengan Tumor	12
2.4 Sistem Dinamik	13
2.5 Titik Keseimbangan dan Linierisasi	14
2.6 Masalah Kontrol optimal	16
2.7 Prinsip Minimum Pontryagin	17
2.8 Metode Runge Kutta	19

BAB III	METODA PENELITIAN	21
3.1	Studi Literatur	21
3.2	Mengembangkan Model	21
3.3	Analisa Kestabilan	21
3.4	Membangun Fungsi Tujuan	21
3.5	Penerapan Prinsip Minimum Pontryagin	22
3.6	Simulasi Numerik	22
3.7	Penarikan Kesimpulan dan Saran	22
3.8	Penulisan Laporan	22
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	23
4.0.1	Model Matematika <i>Remodeling</i> Tulang dengan Tumor Myeloma	23
4.0.2	Proses Penambahan Variabel Kontrol pada Sistem <i>Remodeling</i> Tulang	25
4.1	Analisis Dinamik	27
4.1.1	Penentuan Titik Tetap Model	27
4.1.2	Analisa Kestabilan Titik Keseimbangan	33
4.1.3	Analisa kestabilan E_1	34
4.1.4	Analisa kestabilan E_2	35
4.1.5	Analisa kestabilan E_3	37
4.2	Penyelesaian Kontrol Optimal	38
4.3	Penyelesaian Numerik	41
4.3.1	Simulasi Model Kasus untuk $(X(0) < C(0))$	41
4.3.2	Simulasi Numerik Kasus untuk $(X(0) > C(0))$	44
BAB 5	PENUTUP	47
	DAFTAR PUSTAKA	48
	BIODATA PENULIS	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Ilustrasi Proses <i>Remodeling</i> tulang	8
Gambar 2.2	Proses Interaksi sel Osteoklas dan Osteoblas[3]	11
Gambar 2.3	Interaksi sel pada Proses <i>Remodeling</i> tulang setelah adanya tumor	12
Gambar 4.1	Proses <i>Remodeling</i> tulang setelah adanya tumor dengan penambahan variabel kontrol	26
Gambar 4.2	Simulasi sel osteoklas sebelum dan sesudah dikontrol saat kasus $(X(0) < C(0))$	42
Gambar 4.3	Simulasi sel osteoblas sebelum dan sesudah dikontrol saat kasus $(X(0) < C(0))$	42
Gambar 4.4	Simulasi sel tumor sebelum dan sesudah dikontrol saat kasus $(X(0) < C(0))$	42
Gambar 4.5	Simulasi efek kemoterapi dan obat herbal sesudah dikontrol	43
Gambar 4.6	Simulasi sel osteoklas sebelum dan sesudah dikontrol saat $(X(0) > C(0))$	44
Gambar 4.7	Simulasi sel osteoblas sebelum dan sesudah dikontrol saat $(X(0) > C(0))$	44
Gambar 4.8	Simulasi sel tumor sebelum dan sesudah dikontrol saat $(X(0) > C(0))$	45

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Parameter dalam simulasi numerik	41
-----------	--	----

DAFTAR SIMBOL

$C(t)$	Populasi sel osteoklas
$B(t)$	Populasi sel osteoblas
$X(t)$	Populasi sel Tumor
$\alpha_{1,2}$	Parameter produksi interaksi sel
$\beta_{1,2}$	Parameter sel yang mati
g_{11}	Regulasi autokrin sel osteoklas
g_{12}	Regulasi parakrin sel osteoklas
g_{21}	Regulasi parakrin sel osteoblas
g_{22}	Regulasi autokrin sel osteoblas
r_{ij}	Parameter positif pertumbuhan tumor yang mempengaruhi produksi sel sehat
L	Ukuran maksimal sel tumor
γ	Parameter pertumbuhan tumor
ϵ_1	Parameter untuk tingkat keefektifitasan dari kemoterapi
ϵ_2	Parameter untuk tingkat keefektifitasan dari obat herbal
u_1	Variabel kontrol berupa pengobatan kemoterapi
u_2	Variabel kontrol berupa pengobatan herbal
$E_{1,2,3}$	Titik tetap dari sistem
J	Matriks Jacobi
e	Nilai eigen matriks
$\rho_{1,2}$	Bobot sebagai faktor penyeimbang dari u_1 dan u_2
$\lambda_{1,2,3}$	Persamaan Costate dari model matematika

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tumor merupakan sekelompok sel-sel abnormal yang terbentuk dari hasil proses pembelahan sel yang berlebihan dan tak terkoordinasi. Tumor dibagi mejadi dua golongan besar yaitu tumor jinak (*benign*) dan tumor ganas (*malignant*) atau yang populer dengan sebutan kanker. Penyakit tumor disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain virus, kecanduan rokok, minuman beralkohol, faktor genetis, obesitas, radiasi sinar ultraviolet, zat kimia dan lain-lain. Beberapa jenis pengobatan penyakit tumor antara lain pembedahan, kemoterapi dengan obat-obatan sitostatika (obat membunuh sel tumor/kanker), radioterapi, terapi hormon dan imunoterapi [1].

Tumor bisa menyerang beberapa bagian tubuh manusia, salah satunya bagian tubuh yang sering terserang tumor adalah Tulang. Tidak bisa dipungkiri bahwa tulang tubuh manusia merupakan alat vital yang selalu mengalami dinamika. Perubahan yang terjadi pada tulang dinamakan proses (*remodelling*) tulang. Evolusi jaringan tulang ini tergantung dari proses yang kompleks di mana sel-sel yang berbeda berinteraksi melalui zat sinyal biokimia. Selanjutnya tulang terus mengalami regenerasi dan dibangun kembali. Sel-sel yang bertanggung jawab untuk dua proses ini adalah osteoklas $C(t)$ dan osteoblas $B(t)$. Osteoblas adalah sel-sel tulang yang membentuk lapisan tulang baru selama tahap pembentukan dalam proses *remodeling* tulang. Sel-sel ini mengisi rongga dan terowongan yang dibuat oleh osteoklas. Osteoklas adalah sel-sel penghilang tulang yang melarutkan dan mengikis tulang selama tahap-tahap dari proses resorpsi peremajaan tulang. Dalam tubuh yang sehat, jumlah kedua jenis sel-sel ini harus dikoordinasikan dengan baik. Tulang adalah struktur biologis kompleks yang memiliki kemampuan untuk mengadaptasi mikro struktur mereka yang dalam hal ini membentuk variabel dalam satuan waktu.

Dalam perkembangan ilmu patologi tulang, Dinamika *remodeling* tulang terganggu akibat adanya Tumor Myeloma tulang. Hal ini menyebabkan Model dinamika dari Sel osteoblas dan osteoklas juga mengalami perubahan. Pada kasus *remodeling* tulang, model *state space* adalah nonlinear, dengan variabel state diberikan oleh banyaknya osteoklas dan osteoblas yang telah berkembang, hal ini mampu memprediksi perilaku sebenarnya dengan cara pengamatan pada pasien [2].

Pengaruh dari kuantitas sel osteoblas dan osteoklas sangat berpengaruh terhadap penyembuhan penyakit tumor myeloma tulang.

Penelitian ini membahas tentang kendali optimal pertumbuhan tumor tulang myeloma dengan kombinasi pengobatan kemoterapi dan obat herbal. Untuk memperoleh penyelesaian kontrol optimal digunakan Prinsip Minimum Pontryagin. Karena Pembahasan pada penelitian ini akan difokuskan pada kasus myeloma yang terjadi pada tulang, maka untuk penyelesaian kontrol optimal sangat memperhatikan interaksi antara remodeling tulang dan pertumbuhan tumor.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka dapat dirumuskan permasalahan yang dibahas dalam penelitian ini sebagai berikut

1. Bagaimana analisis dinamik model matematika dari *remodelling* tulang yang melibatkan pertumbuhan tumor myeloma.
2. Bagaimana mendapatkan kontrol yang berupa nilai tingkat keefektifitasan pengobatan kombinasi terapi untuk kasus penyakit tumor Myeloma
3. Bagaimana analisis hasil simulasi Kontrol Optimal dengan menggunakan *Software* MATLAB.

1.3 Batasan Masalah

Batasan masalah yang ditetapkan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Model matematika yang digunakan adalah model sistem dinamika remodeling tulang oleh penelitian sebelumnya pada paper "*A mathematical model of bone remodeling dynamics for normal bone cell populations and myeloma bone disease Research*"[5].
2. Pengobatan penyakit tulang myeloma dilakukan dengan kombinasi kemoterapi dan terapi herbal.
3. Dalam Penelitian ini, kontrol pengobatan adalah berupa efek keberhasilan pengobatan kemoterapi dan pengobatan herbal
4. Jumlah populasi sel tumor dalam satuan mm^3 sel tumor serta semua unit waktu dinyatakan dalam hari
5. Interval waktu kombinasi terapi adalah 1000 hari.

1.4 Tujuan Penelitian

Dari perumusan masalah yang ada, maka tujuan dari penelitian ini adalah

1. Mendapatkan Analisis Dinamik dari model matematika dari *remodeling* tulang yang melibatkan pertumbuhan tumor myeloma.
2. Mendapatkan kontrol optimal dari model *remodeling* tulang yang melibatkan pertumbuhan tumor myeloma.
3. Mendapatkan analisa simulasi fungsi tujuan setelah dilakukan kontrol optimal dengan menggunakan *software* MATLAB.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah sebagai suatu bentuk kontribusi dalam pengembangan ilmu Matematika terapan di bidang patologi tulang ,khususnya aplikasi metode *Pontryagin Minimum Principle* untuk mendapatkan solusi kontrol optimal keefektifitasan teknik pengobatan kombinasi terapi untuk menekan pertumbuhan sel tumor Myeloma.

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN DASAR TEORI

Bab ini menjelaskan mengenai penelitian terdahulu dan teori yang digunakan akan digunakan. Berikut adalah uraian dari penelitian-penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya dan teori yang berkaitan dengan penyelesaian masalah dalam penelitian ini.

2.1 Penelitian Terdahulu

Penelitian dari teori kendali optimal pada beberapa tipe tumor telah diteliti pertama oleh Swan dan Vincent pada Dalam penelitian ini Swan dan Vincent menggunakan asumsi pertumbuhan *gompertzian* dari imunoglobulin berbagai jenis sel myeloma dan mengembangkan suatu persamaan diferensial tunggal dari reaksi obat terhadap sel. Persamaan yang menggambarkan reaksi obat adalah :

$$\frac{dL}{dt} = \alpha L \ln \frac{\theta}{L} - \frac{k_1 v L}{k_2 + v} \quad (2.1)$$

dengan $L(0) = L_0$, parameter α mewakili laju pertumbuhan tumor, θ adalah ukuran maksimal tumor. L adalah banyaknya sel tumor pada waktu t . L_0 adalah ukuran tumor pada saat mulai pengobatan, $v(t)$ adalah konsentrasi obat. Terdapat 3 masalah yang diteliti, yaitu model kinetik pertumbuhan miscellaneous, model siklus sel, dan dan klasifikasi model-model, antara lain populasi sel normal dan sel tumor. Konsep teori kendali optimal yang deterministik diterapkan untuk masing-masing model sehingga dapat ditampilkan dalam suatu gambar yang kohesif.[2]

Penelitian ilmiah tentang Tumor Tulang sudah mengalami banyak perkembangan. Penelitian Svetlana pada tahun 2003 [3], dalam paper yang berjudul *Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling* membahas tentang peran penting regulasi autokrin osteoklas dalam kontrol *remodeling* tulang, beberapa permasalahan yang dibahas mengenai proses *remodeling* tulang berikut model matematika dari dinamika osteoblas dan osteoklas yang berperan penting pada proses *remodelling* tulang. Pengembangan penelitian selanjutnya adalah analisa stabilitas dan optimasi pengobatan tumor oleh Fatanur pada tahun 2012 [1]. Paper *A mathematical model of bone remodeling dynamics for normal bone cell populations and myeloma bone*

disease dilakukan oleh Bruce pada tahun 2010[5]. Dalam paper tersebut dilakukan beberapa pengembangan model matematika *remodeling* tulang serta perbandingan populasi sel tulang untuk tulang yang normal dengan tulang yang terserang penyakit tumor tulang Myeloma. Sedangkan, perkembangan penelitian tentang *remodelling* tulang dalam penelitian mengenai kontrol optimal pengobatan kanker juga pernah dilakukan oleh Aina pada tahun 2010 [8].

2.2 Tumor Tulang Myeloma

Multiple myeloma adalah jenis kanker yang menyerang sel plasma pada sumsum penderita, yaitu ketika pertumbuhan jumlah sel *myeloma* lebih banyak dari jumlah sel darah sehat. Sehingga, alih-alih memproduksi protein penghasil antibodi pencegah infeksi penyakit, sel kanker ini justru memproduksi protein abnormal yang akhirnya merugikan. Sel-sel yang terbentuk dapat membentuk massa jaringan yang dinamakan tumor. *Myeloma* dimulai ketika sel plasma menjadi abnormal. Sel-sel abnormal membelah dirinya sendiri secara terus-menerus. Sel kanker ini dapat menyerang dan menyebabkan gangguan pada bagian tubuh lain, seperti ginjal dan tulang.

Penelitian terhadap *multiple myeloma* masih terus berkembang. Kondisi *multiple myeloma* memang belum bisa disembuhkan sepenuhnya. Meski demikian, beberapa jenis perawatan di bawah ini dapat membantu meredakan rasa sakit yang diakibatkan oleh *multiple myeloma*. Pengobatan juga berfungsi mencegah terjadinya komplikasi, menjaga kondisi penderita tetap stabil agar memperlambat perkembangan *multiple myeloma*. Dengan perawatan yang sesuai, penderita dapat kembali beraktivitas, walaupun tidak sepenuhnya pulih seperti awal. Beberapa perawatan dasar untuk *multiple myeloma*, di antaranya[10]:

1. Terapi

Pengobatan *myeloma* dengan terapi bisa dengan obat bisa juga dengan terapi biologis. Terapi dengan pengobatan bertujuan mengobati abnormalitas pada sel kanker. Sedangkan terapi biologis ini bertujuan meningkatkan sistem kekebalan tubuh agar dapat mengenali dan melawan sel *myeloma* yang telah berkembang menjadi sel kanker.

2. Kemoterapi

Kemoterapi merupakan proses pengobatan dengan menggunakan obat-obatan yang bertujuan untuk menghancurkan atau memperlambat pertumbuhan sel kanker. Pada penyakit kanker tulang, obat-obatan tersebut diinfuskan ke dalam pembuluh darah. Pada kasus ini, kemoterapi biasanya dilakukan

sebelum operasi dengan tujuan untuk menyusutkan kanker agar tidak perlu dilakukan amputasi, serta dilakukan setelah operasi agar kanker tidak muncul kembali.

3. Kortikosteroid

Pengobatan ini mengatur sistem kekebalan tubuh agar tidak terjadi inflamasi di dalam tubuh. Pengobatan *steroid* juga berguna untuk melawan sel *myeloma*.

4. Obat Herbal Tumor Modern

pengobatan tumor dengan obat herbal juga telah memanfaatkan sentuhan teknologi. Sehingga obat herbal tumor yang dihasilkan bisa lebih praktis untuk digunakan. penerapan teknologi untuk menghasilkan obat herbal tumor tersebut seperti terlihat dari produk-produk obat herbal tumor yang bervariasi bentuknya dari kapsul, serbuk atau diubah dalam bentuk lain seperti teh. Dengan banyaknya hasil penelitian tentang kandungan dan manfaat tanaman obat, kalangan medis banyak yang menganjurkan pasiennya untuk menggunakan obat herbal.

5. Terapi Radiasi

Pengobatan dengan terapi radiasi adalah pengobatan yang menggunakan energi radiasi agar sel kanker tidak membesar. Dalam kerjanya terapi radiasi merusak DNA sel, sehingga kanker tidak mampu mengembangkan dirinya.

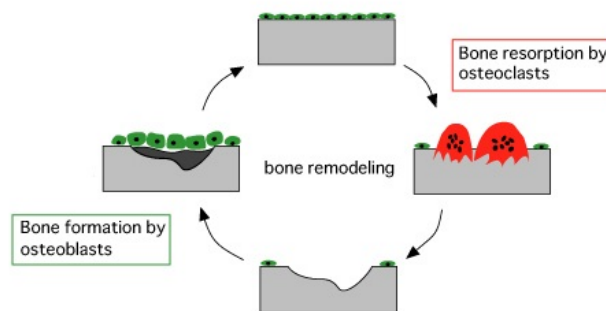
6. Kombinasi Terapi

Meskipun *myeloma* masih belum bisa diobati, perkembangan terapi yang terbaru, termasuk penggunaan thalidomide dan obat-obatan lain seperti bortezomib dan CC-5013 cukup menjanjikan. Meskipun penyakit ini biasanya ditemukan pada lanjut usia, usia rata-rata orang yang didiagnosis adalah 62 tahun, dengan 35 kasus terjadi di bawah usia 60 tahun. Keluhan dan gejala pada pasien *Multiple Myeloma* berhubungan dengan ukuran massa tumor, kinetik pertumbuhan sel plasma dan efek fisikokimia, imunologik dan humoral produk yang dibuat dan disekresi oleh sel plasma ini, seperti antara lain para protein dan faktor pengaktivasi osteoklastik.

2.3 Proses *Remodeling Tulang*

Tulang merupakan bentuk spesial dari jaringan ikat yang membentuk sebagian besar kerangka tubuh manusia. Serta merupakan jaringan hidup yang kompleks. Jaringan tulang terdiri atas sel - sel dan matriks organik yang terminalisasi. Pertumbuhan tulang mengarah ke proses pengubahan ukuran dan bentuk tulang.

Setelah terjadi kerusakan tulang, maka tulang dengan sendirinya akan melakukan proses formasi tulang baru melalui *modeling* dan *remodeling*. *Modeling* adalah proses awal yang meliputi perubahan awal pembentukan tulang dan *Remodeling* adalah suatu proses dimana terjadi pembuangan tulang yang telah tua (resorpsi) dan penggantian dengan tulang yang baru dibentuk. Sel - sel tulang yang akan dibahas dalam penelitian ini adalah osteoblas dan osteoklas[6]. Keduanya berperan penting dalam proses *remodeling* tulang. Proses ini terjadi sangat aktif dan dinamik yang mengandalkan keseimbangan antara penyerapan tulang oleh osteoklas dan deposisi tulang oleh osteoblas. Proses *remodeling* meliputi dua aktifitas yaitu proses resorpsi tulang, yang diikuti oleh proses pembentukan tulang baru (*bone formation*), proses yang pertama dikenal sebagai aktivitas osteoklas, sedangkan yang kedua dikenal sebagai aktivitas osteoblas.[10]



Gambar 2.1: Ilustrasi Proses *Remodeling* tulang

Osteoblas adalah sel-sel tulang yang membentuk lapisan tulang baru selama tahap pembentukan dalam proses *remodeling* tulang. Sel-sel ini mengisi rongga dan terowongan yang dibuat oleh osteoklas. Sedangkan osteoklas adalah sel-sel penghilang yang melarutkan dan mengikis tulang selama tahap-tahap dari proses resorpsi *remodeling* tulang. Tujuan dari *remodeling* tulang diantaranya adalah sebagai berikut [7]:

1. Mempertahankan kadar ion kalsium dan fosfat ekstraseluler
2. Memperbaiki kekuatan skeleton sebagai respon terhadap beban mekanik
3. Memperbaiki kerusakan tulang
4. Mencegah penuaan sel tulang

Tulang mempertahankan jaringannya dengan merencanakan siklus pemeliharaan yaitu yang disebut dengan proses *remodeling* tulang. Secara konstan tulang mengalami proses *remodeling* yaitu proses kompleks yang mengikutsertakan resorpsi tulang pada beberapa permukaan, lalu diikuti oleh fase pembentukan tulang. Hampir semua jaringan tulang secara konstan akan melakukan pergantian sel-sel yang telah rusak (*removal*) diganti dengan sel-sel tulang yang baru (*formation*). Massa tulang dipelihara oleh keseimbangan siklus *remodeling* tulang. Siklus ini terdiri atas serangkaian tahap, dan siklus *remodeling* tulang yang normal membutuhkan waktu sekitar 4 sampai dengan 8 bulan. Proses *remodeling* tulang sendiri secara sederhana adalah :

- Osteoklas diletakkan pada permukaan tulang
- Osteoklas mengikis permukaan tulang, melarutkan mineral dan matriks tulang dan menciptakan lubang *resorption*
- Osteoklas tertarik ke lubang *resorption*
- Osteoblas membentuk tulang baru dan mengisi lubang *resorption*
- Permukaan tulang ditutupi dengan sel-sel pelapis

2.3.1 Model Matematika Remodeling Tulang

Maksud dari model matematika dari *remodeling* tulang normal adalah densitas populasi sel yang didalamnya terdapat beberapa kumpulan populasi sel yang bekerja pada *remodeling* tulang yaitu sel osteoklas dan sel osteoblas. Densitas sel osteoblas dan osteoklas untuk selanjutnya akan disebut sebagai sel osteoblas dan osteoklas untuk penyederhanaan. Jumlah sel tiap waktu dapat dinyatakan dengan $C(t)$ dan $B(t)$. Karena sifatnya temporal, maka perubahan waktu sekarang (t_0) dengan waktu yang akan datang (t_f) dapat dinyatakan dalam

$$\Delta t = t_f - t_0$$

dan diperoleh

$$t_f = \Delta t + t_0$$

Sehingga jumlah sel osteoklas pada saat t_0 adalah $C(t_0)$ dan jumlah sel pada saat (t_f) adalah $C(\Delta t + t_0)$. Dengan demikian diperoleh selisih jumlah populasi sel osteoklas antara waktu (t_0) dan (t_f), yaitu

$$\Delta C(t) = C(\Delta t + t_0) - C(t_0).$$

Oleh sebab itu densitas perubahan populasi sel osteoklas tiap waktu antara (t_0) dan (t_f) dapat dinyatakan dalam

$$\frac{dC}{dt} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta C(t)}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{C(\Delta t + t_0) - C(t_0)}{\Delta t}$$

atau dapat ditulis sebagai $\dot{C}(t)$. Demikian juga dengan populasi sel osteoblas diperoleh $\dot{B}(t)$. Laju perubahan dari kedua populasi sel dipengaruhi oleh beberapa faktor *input* dan *output*. Jika terdapat input artinya populasi bertambah (+) karena aktifitas proses remodeling, sebaliknya jika terdapat output maka jumlah populasi sel mengalami penurunan (-). Input maupun output dapat terjadi akibat siklus proses remodeling tulang alami yang terjadi didalam tubuh tepatnya pada tulang dan penambahan obat - obatan yang dapat mempercepat pertumbuhan sel sehat. Proses interaksi sel terjadi saat remodeling tulang berlangsung. Pada persamaan densitas sel osteoklas :

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}C(t) &= \alpha_1 C(t)^{g_{11}} B(t)^{g_{21}} - \beta_1 C(t) \\ dC &= \alpha_1 C(t)^{g_{11}} B(t)^{g_{21}} dt - \beta_1 C(t) dt \\ C(t_f) - C(t_0) &= \alpha_1 C(t_f - t_0)^{g_{11}} B(t_f - t_0)^{g_{21}} - \beta_1 C(t_f - t_0) \end{aligned}$$

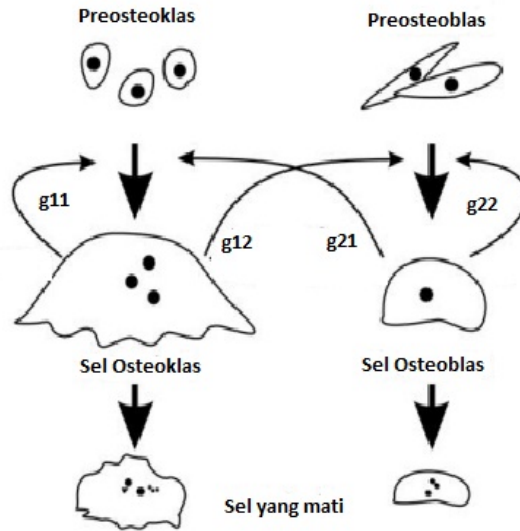
interaksi sel osteoblas dan osteoklas dituliskan sebagai perkalian antara $C(t)^{g_{11}}$ dan $B(t)^{g_{21}}$ yang dalam hal ini proses interaksi tersebut pada masing-masing sel (osteoklas dan osteoblas) dipengaruhi oleh *stimulus* (signal) berupa g_{11} dan g_{21} . [4]

Model terdiri dari sistem persamaan diferensial yang menggambarkan populasi sel tulang yaitu populasi sel osteoklas yang bertugas dalam resorpsi tulang, dan populasi sel osteoblas yang bertugas dalam pembentukan tulang. Model matematika yang menjelaskan interaksi dinamika antara osteoklas $C(t)$ dan osteoblas $B(t)$ adalah sebagai berikut [5]:

$$\frac{d}{dt}C(t) = \alpha_1 C(t)^{g_{11}} B(t)^{g_{21}} - \beta_1 C(t) \quad (2.2)$$

$$\frac{d}{dt}B(t) = \alpha_2 C(t)^{g_{12}} B(t)^{g_{22}} - \beta_2 B(t) \quad (2.3)$$

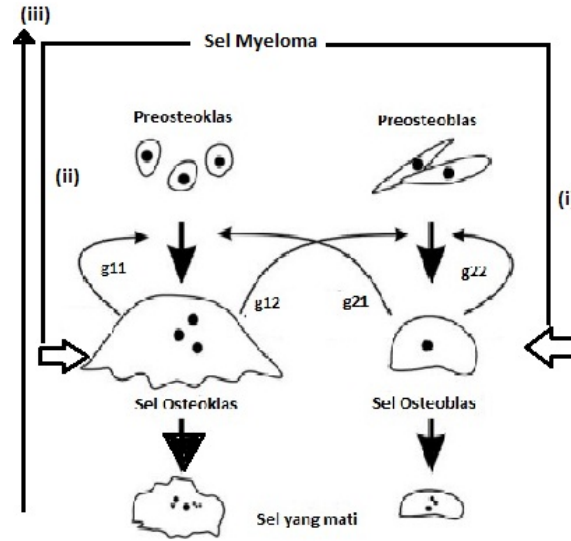
Pada model sistem dinamika diatas menjelaskan interaksi kerja sel osteoblas $B(t)$ dan sel osteoklas $C(t)$. Dalam proses *Remodeling* tulang, sel pertama yang bekerja adalah sel osteoklas. Laju populasi dari sel osteoklas terhadap waktu diasumsikan sebagai $\dot{C}(t)$. parameter α_1 adalah parameter dari aktifitas penam-



Gambar 2.2: Proses Interaksi sel Osteoklas dan Osteoblas[3]

bahan densitas sel osteoklas dan sel osteoblas yang bernilai tidak negatif. Selama resorpsi tulang, osteoklas melepaskan faktor lokal dari tulang, dimana memiliki dua efek yaitu menghambat fungsi osteoklas dan menstimulasi aktivitas osteoblas. Karena kedua sel osteoklas dan osteoblas terus berinteraksi maka pada model dituliskan $\alpha_1 C(t)^{g_{11}} B(t)^{g_{21}}$. Parameter g_{11} dan g_{21} merupakan stimulasi dari aktifitas osteoklas dimana $g_{11} > 0$ (sinyal autokrin memiliki dampak positif pada produksi osteoklas) dan $g_{21} < 0$ (penghambat osteoblas dari produksi osteoklas). Selanjutnya terjadi pengurangan sel osteoklas yang telah rusak dituliskan sebagai $-\beta_1 C(t)$. Sama seperti pada model laju pertumbuhan populasi osteoklas, pada laju pertumbuhan osteoblas juga menjelaskan interaksi kedua sel. Dengan parameter α_2 sebagai penambahan osteoblas. laju pertumbuhan sel osteoklas pada tiap waktunya ditulis dengan persamaan $\alpha_2 B(t)^{g_{12}}$. Pada laju pertumbuhan sel osteoblas juga terjadi interaksi antara sel osteoblas. Selanjutnya pengurangan osteoblas dituliskan sebagai $-\beta_2 B(t)$. Parameter $-\beta_2$ adalah parameter dari aktifitas pengurangan sel osteoblas. Pada laju populasi sel osteoblas, sinyal autokrin memiliki dampak positif pada produksi osteoblas ($g_{22} > 0$) dan sinyal parakrin memiliki dampak positif pada produksi osteoblas ($g_{12} > 0$). Berikut ilustrasi gambar efek dari sel myeloma pada sinyal autokrin dan parakrin dalam populasi sel osteoblas dan sel osteoklas dengan adanya tumor, dengan :

- (i) : Sel myeloma yang menghambat sel osteoblas
- (ii) : Sel myeloma yang menambah jumlah sel osteoklas



Gambar 2.3: Interaksi sel pada Proses *Remodeling* tulang setelah adanya tumor

- (iii) : Resorpsi tulang yang merangsang pertumbuhan tumor

2.3.2 Model Matematika Remodeling Tulang dengan Tumor

Pada sistem dinamika *remodeling* tulang dengan tumor myeloma, ada penambahan variabel state $X(t)$ serta modifikasi dari parameter g_{11} , g_{12} , g_{21} dan g_{22} . Berikut Sistem dinamika *remodeling* tulang dengan adanya tumor [5] :

$$\frac{d}{dt}C(t) = \alpha_1 C(t)^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X(t)}{L})} B(t)^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X(t)}{L})} - \beta_1 C(t) \quad (2.4)$$

$$\frac{d}{dt}B(t) = \alpha_2 C(t)^{g_{12}/(1+r_{12}\frac{X(t)}{L})} B(t)^{g_{22}-r_{22}\frac{X(t)}{L}} - \beta_2 B(t) \quad (2.5)$$

$$\frac{d}{dt}X(t) = \gamma X(t) \log \left(\frac{L}{X(t)} \right) \quad (2.6)$$

Densitas populasi dari sel osteoklas terhadap waktu diasumsikan sebagai $\dot{C}(t)$. Parameter α_1 adalah parameter dari aktifitas penambahan sel osteoklas yang dinilai tidak negatif. Myeloma mulai ketika sel-sel osteoblas dan osteoklas menjadi abnormal yang pada persamaan (2.4) dituliskan dengan $C(t)^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X(t)}{L})}$. Akibatnya sel myeloma ini mengganggu kerja sel osteoblas $B(t)$ dan osteoklas $C(t)$. Pada persamaan (2.4) juga menjelaskan tentang interaksi sel osteoblas dan osteoklas yang dituliskan $\alpha_1 C(t)^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X(t)}{L})} B(t)^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X(t)}{L})}$. Parameter g_{11} dan g_{21} merupakan stimulasi dari aktifitas osteoklas dan osteoblas. Parameter r_{11} dan r_{21} merupakan parameter tumor yang bernilai tidak negatif. Persamaan (4.1) memiliki

Perbedaan lain dari model laju populasi osteoklas sebelum ada tumor dengan setelah adanya tumor yaitu peningkatan promosi sinyal autokrin dari osteoklas ($g_{11}(1 + r_{11}\frac{X(t)}{L}) > g_{11}$, dengan $g_{11} > 0$), sedangkan penghambat sinyal parakrin dari osteoklas berkurang ($-g_{21} > -g_{21}(1 + r_{21}\frac{X(t)}{L})$, dengan $g_{21} < 0$). Sinyal autokrin dan parakrin adalah sebagai pengatur rata - rata produksi sel osteoklas dan sel osteoklas. Selanjutnya pengurangan sel osteoklas dituliskan sebagai $-\beta_1 C(t)$. Sama seperti pada model laju pertumbuhan populasi osteoklas, pada laju pertumbuhan osteoblas juga menjelaskan interaksi sel osteoklas dan osteoblas. Parameter α_2 adalah sebagai penambahan sel osteoblas. Pada persamaan (2.5) terjadi pengurangan promosi sinyal parakrin dari osteoblas ($g_{12}/(1 + r_{12}\frac{X(t)}{L}) < g_{12}$, dengan $g_{12} > 0$), sedangkan promosi sinyal autokrin dari osteoblas berkurang ($g_{22} - r_{22}\frac{X(t)}{L} < g_{22}$, dengan $g_{22} > 0$). Selanjutnya pengurangan osteoblas dituliskan sebagai $-\beta_2 B(t)$. Parameter β_2 adalah parameter dari aktifitas pengurangan sel osteoblas. Pada persamaan (2.6) γ adalah parameter positif untuk konstanta pertumbuhan tumor yang berhubungan langsung pada sel tumor serta berhubungan juga dengan fungsi logaritma pertumbuhan tumor. Dimana maksimal populasi sel tumor dinyatakan dengan parameter L .

2.4 Sistem Dinamik

Secara matematis, suatu sistem dinamik mdapat dituliskan sebagai himpunan persamaan diferensial biasa. Persamaan diferensial biasa umumnya berbentuk [4]:

$$f(t, y, y', \dots, y^{(n)}) = 0$$

Persamaan diferensial biasa tersebut dikatakan linier jika f adalah linier dalam variabel - variabel $y, y', \dots, y^{(n)}$. Definisi tersebut juga berlaku untuk persamaan diferensial parsial. Sebuah persamaan diferensial dikatakan linier bila memenuhi hal berikut :

1. Variabel - variabel terikat dan turunannya berderajat satu
2. Tidak mengandung bentuk perkalian antara sebuah variabel terikat dengan variabel terikat yang lain, ataupun turunan yang satu dengan yang lain, ataupun variabel terikat dengan vaiabel turunan
3. Variabel terikatnya bukan merupakan fungsi tresenden.

Secara khusus, suatu sistem dinamik untuk $t_0 \leq t \leq t_f$ oleh sistem $ODEs$ n_y , yaitu :

$$\dot{y} = \begin{pmatrix} \dot{y}_1 \\ \dot{y}_2 \\ \vdots \\ \dot{y}_{n_y} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_1(y_1(t), \dots, y_{n_y}(t), t) \\ f_2(y_1(t), \dots, y_{n_y}(t), t) \\ \vdots \\ f_{n_y}(y_1(t), \dots, y_{n_y}(t), t) \end{pmatrix} = f(y(t), t)$$

Variabel t adalah waktu dan berhubungan dengan variabel bebas dengan skala waktu. Secara khusus diberikan suatu himpunan dengan masalah nilai awal (IVP) untuk variabel terikat $y(t_0)$ disebut kondisi awal, dengan menentukan nilai pada beberapa titik t_f . Sebaliknya untuk masalah nilai batas (BVP), harus ditentukan variabel terikat sehingga terdapat nilai pada dua titik atau lebih (t_0) dan (t_f). Kondisi yang mendefinisikan variabel terikat disebut kondisi batas.

2.5 Titik Keseimbangan dan Linierisasi

Misalkan sebuah persamaan diferensial :

$$\frac{dx}{dt} = f(x, y) \quad (2.7)$$

$$\frac{dy}{dt} = g(x, y) \quad (2.8)$$

Maka sebuah titik (x_0, y_0) merupakan titik keseimbangan (titik tetap) jika memenuhi $f(x_0, y_0) = 0$ dan $g(x_0, y_0) = 0$. Karena turunan suatu konstanta sama dengan nol, maka fungsi konstan $x(t) = x_0$ dan $y(t) = y_0$ adalah penyelesaian keseimbangan dari persamaan untuk semua t . Jika sistem persamaan diatas merupakan sistem linier dengan koefisien konstan maka mempunyai bentuk :

$$\dot{x} = \frac{dx}{dt} = ax + by \quad (2.9)$$

$$\dot{y} = \frac{dy}{dt} = cx + dy \quad (2.10)$$

Jika

$$A = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix}$$

maka akar - akar persamaan karakteristik (nilai eigen) dari matriks A adalah : $|\lambda I - A|$ atau

$$\lambda^2 - (a + d)\lambda + ad - bc = 0 \quad (2.11)$$

Sifat stabilitas titik setimbang (x_0, y_0) dibedakan menjadi 3 yaitu :

1. Stabil

Titik setimbang (x_0, y_0) dikatakan stabil jika dan hanya jika akar - akar karakteristiknya adalah real dan negatif atau mempunyai bagian real tag positif.

2. Stabil asimtotis

Titik setimbang (x_0, y_0) jika akar - akar karakteristik dari persamaan diferensial adalah real negatif atau mempunyai bagian real negatif.

3. Tidak stabil

Titik setimbang (x_0, y_0) dikatakan tidak stabil jika dan hanya jika akar - akar karakteristiknya adalah real dan positif atau mempunyai paling sedikit satu akar karakteristik dengan bagian real positif.

4. Stabil Asimtotik Lokal

Kestabilan asimtotik lokal merupakan kestabilan dari sistem linear atau kestabilan dari linearisasi sistem tak linear. Kestabilan lokal pada titik setimbang ditentukan oleh tanda real dari akar-akar karakteristik sistem dari matriks Jacobian yang dihitung di sekitar titik kesetimbangan.

Selanjutnya hal yang perlu dilakukan setelah mendapatkan titik tetap (titik kesetimbangan) adalah proses linierisasi. Linierisasi adalah proses melinierkan suatu sistem persamaan tak linier. Pendekatan linier dilakukan disekitar titik setimbang. Sistem Linear memiliki kelebihan dibandingkan dengan sistem yang tak linear yaitu sistem linear lebih mudah diperoleh penyelesaiannya. Maka pada sistem nonlinear akan didekati dengan sistem linear yang dinamakan Linearisasi. Diberikan sistem persamaan differensial tak linear dua dimensi sebagai berikut. Jika diketahui sistem persamaan diferensial dengan titik setimbang (x_0, y_0) . Misalkan $x = x_0 + u$ adalah titik disekitar x_0 dan $y = y_0 + v$ adalah titik disekitar y_0 , maka persamaan bisa ditulis sebagai berikut :

$$\frac{d(x_0 + u)}{dt} = f(x_0 + u, y_0 + v) \quad (2.12)$$

$$\frac{d(y_0 + v)}{dt} = g(x_0 + u, y_0 + v) \quad (2.13)$$

Karena u, v sangat kecil maka persamaan (2.12) dapat dideretkan dengan deret *Taylor* di sekitar (u_0, v_0) :

$$\begin{aligned} f(x, y) &= \frac{d(x_0 + u)}{dt} \\ &= f(x_0, y_0) + \frac{\partial f}{\partial x}(x_0, y_0)u + \frac{\partial f}{\partial y}(x_0, y_0)v + a \end{aligned}$$

Disini a adalah suku kedua tingkat atas

$$\begin{aligned} g(x, y) &= \frac{d(y_0 + u)}{dt} \\ &= g(x_0, y_0) + \frac{\partial g}{\partial x}(x_0, y_0)u + \frac{\partial g}{\partial y}(x_0, y_0)v + a \end{aligned}$$

Karena $f(x_0, y_0) = 0, g(x_0, y_0) = 0$ dan u, v cukup kecil (suku tingkat dua ke atas dapat diabaikan) sehingga diperoleh:

$$\frac{du}{dt} = \frac{\partial f}{\partial x}(x_0, y_0)u + \frac{\partial f}{\partial y}(x_0, y_0)v \quad (2.14)$$

$$\frac{dv}{dt} = \frac{\partial g}{\partial x}(x_0, y_0)u + \frac{\partial g}{\partial y}(x_0, y_0)v \quad (2.15)$$

atau dalam bentuk matriks sebagai berikut :

$$\begin{pmatrix} \frac{du}{dt} \\ \frac{dv}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x}(x_0, y_0) & \frac{\partial f}{\partial y}(x_0, y_0) \\ \frac{\partial g}{\partial x}(x_0, y_0) & \frac{\partial g}{\partial y}(x_0, y_0) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix}$$

Merupakan hasil matriks linearisasi pada titik kesetimbangan (x_0, y_0) dan disebut matriks Jacobian. Ukuran matriks bergantung pada banyaknya persamaan penyusun sistem.

$$J = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & a_{14} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & a_{24} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} & a_{34} \\ a_{41} & a_{42} & a_{43} & a_{44} \end{pmatrix}$$

Jika J adalah matriks Jacobian dari matriks berukuran $n \times n$ maka vektor tak nol dinamakan vektor karakteristik dari J jika memenuhi $Jx = \lambda x$ untuk skalar λ disebut nilai karakteristik dari J dan x dikatakan vektor karakteristik yang bersesuaian dengan λ . Untuk mencari nilai karakteristik dari matriks J yang berukuran $n \times n$, maka persamaan $Jx = \lambda x$ yang ekuivalen dengan $(J - \lambda I)x = 0$ akan mempunyai penyelesaian tak nol jika dan hanya jika :

$$|J - \lambda I| = 0 \quad (2.16)$$

2.6 Masalah Kontrol optimal

Pada prinsipnya, tujuan utama dari kontrol optimal adalah menentukan signal yang akan diproses dalam plant dan memenuhi konstrain fisik. Kemudian, pada waktu yang sama dapat ditentukan ekstrim (maksimum/minimum) yang sesuai dengan kriteria performance index. Formulasi masalah kontrol optimal terdiri dari

dua hal, yaitu mendeskripsikan secara matematis suatu model atau sistem dan menentukan fungsi tujuan serta kendala atau syarat batas yang berlaku. kontrol (u^*) adalah kontrol optimal, tanda * menyatakan kondisi optimal yang akan mengatur plant C dari keadaan awal sampai keadaan akhir dengan beberapa konstrain [9]. Kontrol dengan keadaan dan waktu yang sama dapat ditentukan ekstrim berdasarkan performance index yang diberikan. Secara umum, formulasi yang dapat diberikan pada permasalahan kontrol optimal adalah:

1. Mendiskripsikan secara matematik artinya diperoleh metode matematika dari proses terjadinya pengendalian (secara umum dalam bentuk variabel keadaan).
2. Spesifikasi dari *performance index*.
3. Menentukan kondisi batas dan konstrain fisik pada keadaan (*state*) dan atau kontrol

Pada umumnya, masalah kontrol optimal dalam bentuk matematik dapat diformulasikan sebagai berikut. Dengan tujuan mencari kontrol (u_t) yang optimal (memaksimumkan atau meminimumkan) *performance index*:

$$J = \phi(x(t_f), t_f) + \int_{t_0}^{t_f} f(x(t), u(t), t) dt \quad (2.17)$$

dengan kendala :

$$\dot{x} = g(x, u, t)$$

$$x(t_0) = x_0$$

. *Performance index* merupakan ukuran kuantitas dari *performance* suatu sistem. *Performance index* dikatakan dalam bentuk Lagrange ketika $\phi \equiv 0$, dalam bentuk Mayer ketika $f = 0$. Kontrol $u^*(t)$ merupakan kontrol optimal, jika disubstitusikan ke dalam sistem dinamik akan memperoleh *state* yang optimal dan pada saat yang sama juga mengoptimalkan *performance index*

2.7 Prinsip Minimum Pontryagin

Prinsip Minimum Pontryagin digunakan untuk memperoleh kontrol terbaik pada sistem dinamik dari *state* awal hingga *state* akhir, yaitu dengan memaksimumkan atau meminimumkan indeks performansi dengan kontrol $u(t)$ terbatas pada ($u(t) \in U$). Langkah-langkah menyelesaikan masalah kontrol optimal dengan menggunakan Prinsip Minimum Pontryagin adalah sebagai berikut [4]:

1. membentuk fungsi Hamiltonian

$$H(x(t), u(t), \lambda(t), t) = V(x(t), u(t), t) + \lambda' f(x(t), u(t), t) \quad (2.18)$$

2. meminimumkan H terhadap semua vektor kontrol $u(t)$

$$\frac{\partial H(x(t), u(t), \lambda(t), t)}{\partial u(t)} = 0 \quad (2.19)$$

dan diperoleh

$$u^*(t) = h(x^*(t), \lambda^*(t), t)$$

3. menggunakan hasil dari langkah 2 yaitu dengan mensubstitusikannya ke dalam langkah 1 dan menentukan H^* yang optimal.

$$H^*(x^*(t), h(x^*(t), \lambda^*(t), t), \lambda^*(t), t) = H^*(x^*(t), \lambda^*(t), t) \quad (2.20)$$

4. menyelesaikan persamaan

$$\dot{x}^*(t) = +\left(\frac{\partial H(x(t), u(t), \lambda(t), t)}{\partial \lambda(t)}\right)_* \quad (2.21)$$

$$\dot{\lambda}^*(t) = -\left(\frac{\partial H(x(t), u(t), \lambda(t), t)}{\partial x(t)}\right)_* \quad (2.22)$$

dengan kondisi awal x_0 dan kondisi akhir

$$[H^* + \frac{\partial S}{\partial t}]_{t_f} \delta t_f + [(\frac{\partial S}{\partial x})_* - \lambda^*(t)]'_{t_f} \delta x_f = 0 \quad (2.23)$$

dengan S adalah bentuk Meyer dari fungsi tujuan J, H adalah persamaan Hamiltonian, δ menunjukkan variasi dan tanda * menunjukkan keadaan saat variabel kontrolnya stasioner.

5. untuk memperoleh kontrol optimal, solusi $x^*(t), \lambda^*(t)$ dari langkah 4 disubstitusikan ke dalam ekspresi kontrol optimal $u^*(t)$ pada langkah 2.

Untuk menyelesaikan kendali optimal, berbeda-beda tergantung pada kasus yang diberikan. Dalam menentukan kondisi batas pada keadaan awal dan keadaan akhir dibedakan menjadi lima yaitu [9] :

- Waktu akhir dan *state* saat waktu akhir telah ditentukan atau diketahui
 $x(t_0) = x_0; x(t_f) = x_f$

- Waktu akhir belum ditentukan atau tidak diketahui dan *state* saat waktu akhir telah ditentukan atau diketahui

$$x(t_0) = x_0; x(t_f) = x_f; \left(H + \frac{\partial S}{\partial t}\right)_{t_f} = 0$$

- Waktu akhir telah ditentukan atau diketahui sedangkan *state* saat waktu akhir belum diketahui atau tidak ditentukan

$$x(t_0) = x_0; \lambda^*(t_f) = \left(\frac{\partial S}{\partial x}\right)_{t_f}$$

- Waktu akhir belum ditentukan atau tidak diketahui dan *state* saat akhir belum ditentukan atau tidak diketahui dan nilainya bergantung pada sesuatu.

$$x(t_0) = x_0; x(t_f) = \varphi(t_f); \left(H^* + \frac{\partial S}{\partial t} + \left(\left(\frac{\partial S}{\partial x}\right)_* - \lambda^*(t)\right)' \dot{\varphi}(t)\right)_{t_f} = 0$$

- Waktu akhir belum ditentukan atau tidak diketahui dan *state* saat akhir belum ditentukan atau tidak diketahui dan nilainya tidak bergantung pada sesuatu.

$$\gamma x(t_0) = x_0$$

$$\left(H^* + \frac{\partial S}{\partial x}\right)_{t_f} = 0, \left(\left(\frac{\partial S}{\partial x}\right)_* - \lambda^*(t)\right)_{t_f} = 0$$

2.8 Metode Runge Kutta

Metode Runge Kutta merupakan metode penyelesaian numerik yang hanya membutuhkan satu nilai awal. Metode ini hanya dapat digunakan pada sistem persamaan differensial tingkat satu, selain itu harus diubah menjadi persamaan differensial simultan terlebih dahulu. Jenis metode Runge Kutta yang digunakan adalah metode *forward backward sweep* Runge Kutta orde 4 karena sistem persamaan diferensial pada usulan penelitian ini terdapat persamaan yang diketahui nilai awal dan persamaan yang lain diketahui nilai akhir. Alur pengerjaannya adalah menyelesaikan persamaan yang diketahui nilai awalnya terlebih dahulu secara *forward*, kemudian persamaan yang lain yang diketahui nilai akhir dikerjakan secara *backward*. Secara matematika dapat ditulis sebagai berikut.

$$\frac{d\lambda_1(t)}{dt} = f(t, \lambda_1, X(t)), x(t_0) = y_1 \quad (2.24)$$

$$\frac{d\lambda_2(t)}{dt} = g(t, \lambda_2, X(t)), x(t_f) = y_2 \quad (2.25)$$

Integrasi numerik dari persamaan dengan metode Runge Kutta orde empat dinyatakan sebagai berikut:

- *Forward Sweep*

$$f_{i,n+1}(t) = f_{i,n}(t) + \frac{h}{6}(k_{1,f_i} + 2k_{2,f_i} + 2k_{3,f_i} + k_{4,f_i})$$

- *Backward Sweep*

$$\lambda_{i,n-1}(t) = \lambda_{i,n}(t) - \frac{h}{6}(k_{1,\lambda_i} + 2k_{2,\lambda_i} + 2k_{3,\lambda_i} + k_{4,\lambda_i})$$

BAB III

METODA PENELITIAN

Bab ini menjelaskan mengenai tahapan-tahapan yang digunakan untuk mencapai tujuan penelitian

3.1 Studi Literatur

Pada tahap ini, dikumpulkan berbagai informasi tentang definisi tumor myeloma, model matematika *remodeling* tulang, kontrol optimal, serta penerapan prinsip minimum Pontryagin untuk mendapatkan penyelesaian optimal kontrol. Studi literatur dari penelitian terdahulu juga dilakukan agar mengetahui hal yang dapat dibahas sebagai perbandingan maupun pengembangan dari penelitian terdahulu. Literatur yang dipelajari dapat diperoleh melalui buku, tugas akhir, tesis, artikel dan jurnal.

3.2 Mengembangkan Model

Pada tahap ini akan dilakukan pengembangan model *Remodeling* tulang. Akan dikonstruksi ulang model matematika dinamika *remodeling* tulang dalam kasus tumor myeloma tulang dengan pengobatan kombinasi kemoterapi dengan pengobatan herbal. Penambahan variabel kontrol u_1 dan u_2 pada sistem dinamika. Serta penambahan parameter ρ_1 dan ρ_2 kedalam fungsi objektif.

3.3 Analisa Kestabilan

Pada tahap ini dilakukan pencarian titik-titik kesetimbangan dari sistem dinamika *remodeling* tulang yang telah dikonstruksi, kemudian dilakukan analisis eksistensi dan kestabilan dari titik-titik kesetimbangan tersebut berdasarkan bilangan reproduksi dasar.

3.4 Membangun Fungsi Tujuan

Fungsi tujuan yang dibangun menggambarkan tujuan yang ingin dicapai pada masalah kendali optimal, yaitu meminimumkan populasi sel tumor myeloma dengan mempertimbangkan tingkat keberhasilan pengobatan kombinasi kemoterapi dan pemberian obat herbal. Fungsi tujuan yang telah dibangun kemudian digunakan dalam menyelesaikan masalah kendali optimal.

3.5 Penerapan Prinsip Minimum Pontryagin

Pada tahap ini, dilakukan penyelesaian kontrol optimal. Metode yang digunakan dalam penyelesaian kontrol optimal ini adalah Prinsip Maksimum Pontryagin.

3.6 Simulasi Numerik

Penyelesaian numerik untuk mendapatkan kontrol optimal berupa tingkat keberhasilan pengobatan kombinasi terapi kemudian disimulasikan dengan *software* MATLAB. Dengan menganalisa dan menginterpretasi hasil simulasi, sehingga dapat diketahui kinerja pengendali pada model.

3.7 Penarikan Kesimpulan dan Saran

Berdasarkan analisa hasil simulasi numerik dapat ditarik suatu kesimpulan tentang penerapan Prinsip Minimum Pontryagin pada model dinamika remodeling tulang dengan kasus tumor myeloma. Kekurangan dari penelitian dapat dijadikan saran untuk penelitian selanjutnya sebagai perbaikan dari penelitian yang telah dilakukan.

3.8 Penulisan Laporan

Hasil dari langkah-langkah yang telah dilakukan kemudian dilaporkan hasil dan pembahasannya pada laporan penelitian berupa tesis.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam bab ini, akan diuraikan dibahas tentang formulasi masalah kontrol optimal sistem dinamika pertumbuhan tumor tulang myeloma yang terdiri dari 3 variabel *state* yaitu Sel Osteoklas ($C(t)$), sel Osteoblas ($B(t)$) dan Sel pertumbuhan Tumor Myeloma tulang ($X(t)$) serta variabel kontrol yaitu nilai efektifitas dari pengobatan kemoterapi $u_1(t)$ dan pengobatan herbal $u_2(t)$. Dalam strategi penyelesaian masalah kontrol optimal menggunakan Prinsip Minimum Pontryagin kemudian dilakukan simulasi dan analisa terhadap hasil yang diperoleh.

4.0.1 Model Matematika Remodeling Tulang dengan Tumor Myeloma

Pada sistem dinamika *remodeling* tulang dengan adanya tumor myeloma ada penambahan variabel state $X(t)$ serta penambahan parameter - parameter yang mempengaruhi pertumbuhan tumor myeloma. Berikut Sistem dinamika *remodeling* tulang dengan adanya tumor [5] :

$$\frac{d}{dt}C(t) = \alpha_1 C(t)^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X(t)}{L})} B(t)^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X(t)}{L})} - \beta_1 C(t) \quad (4.1)$$

$$\frac{d}{dt}B(t) = \alpha_2 C(t)^{g_{12}/(1+r_{12}\frac{X(t)}{L})} B(t)^{g_{22}-r_{22}\frac{X(t)}{L}} - \beta_2 B(t) \quad (4.2)$$

$$\frac{d}{dt}X(t) = \gamma X(t) \log \left(\frac{L}{X(t)} \right) \quad (4.3)$$

dengan kondisi batas adalah:

$$0 \leq C(t) \leq 5, 0 \leq B(t) \leq 316, 0 \leq X(t) \leq 100 \quad (4.4)$$

dengan notasi yang didefinisikan sebagai berikut :

- $\dot{C}(t)$: densitas populasi sel osteoklas pada saat t
- $C(t)$: populasi sel osteoklas pada saat t
- $\dot{B}(t)$: densitas populasi sel osteoblas pada saat t
- $B(t)$: populasi sel osteoblas pada saat t
- $\dot{X}(t)$: densitas populasi sel tumor pada saat t
- $X(t)$: populasi sel tumor pada saat t

Perbedaan model matematika sebelum dan sesudah adanya tumor adalah terletak pada penambahan variabel *state* berupa densitas sel tumor *myeloma* $X(t)$ yang menyebabkan siklus *remodeling* tulang terganggu. Pertumbuhan sel *myeloma* abnormal memberikan efek yang negatif untuk proses *remodeling* tulang. Sel abnormal dapat berlipat ganda dengan cepat. Pada tumor *myeloma*, sel-sel baru tumor terbentuk ketika tubuh tidak memerlukan mereka, serta sel osteoblas dan sel osteoklas yang tua atau rusak tidak mati ketika mereka harus mati. Dalam proses *remodeling* tulang, sel pertama yang bekerja adalah sel osteoklas. Urutan dari *remodeling* tulang selalu sama pada setiap periode pergantian selnya, yaitu : resorpsi tulang oleh osteoklas, dan diikuti pembentukan tulang oleh osteoblas untuk memperbaiki tulang yang telah dikikis oleh osteoklas. Laju populasi dari sel osteoklas terhadap waktu diasumsikan sebagai $\dot{C}(t)$. Parameter α_1 adalah parameter dari aktifitas interaksi penambahan sel osteoklas dan sel osteoblas yang bernilai tidak negatif. *myeloma* mulai ketika sel-sel osteoblas dan osteoklas menjadi abnormal yang pada persamaan (4.1) dituliskan dengan $C(t)^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X(t)}{L})}$. Akibatnya sel *myeloma* ini mengganggu kerja sel osteoblas $B(t)$ dan osteoklas $C(t)$. Pada persamaan (4.1) juga menjelaskan tentang interaksi sel osteoblas dan osteoklas yang dituliskan $\alpha_1 C(t)^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X(t)}{L})} B(t)^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X(t)}{L})}$. Parameter g_{11} dan g_{21} merupakan stimulasi dari aktifitas osteoklas dan osteoblas. Parameter r_{11} dan r_{21} merupakan parameter tumor yang bernilai tidak negatif. Persamaan (4.1) memiliki Perbedaan lain dari model laju populasi osteoklas sebelum ada tumor dengan setelah adanya tumor yaitu peningkatan promosi sinyal autokrin dari osteoklas ($g_{11}(1 + r_{11}\frac{X(t)}{L}) > g_{11}$, dengan $g_{11} > 0$), sedangkan penghambat sinyal parakrin dari osteoklas berkurang ($-g_{21} > -g_{21}(1 + r_{21}\frac{X(t)}{L})$, dengan $g_{21} < 0$). Sinyal autokrin dan parakrin adalah sebagai pengatur rata - rata produksi sel osteoklas dan sel osteoklas. Selanjutnya pengurangan sel osteoklas dituliskan sebagai $-\beta_1 C(t)$. Sama seperti pada model laju pertumbuhan populasi osteoklas, pada laju pertumbuhan osteoblas juga menjelaskan interaksi sel osteoklas dan osteoblas. Parameter α_2 adalah sebagai penambahan sel osteoblas. Pada persamaan (4.2) terjadi pengurangan promosi sinyal parakrin dari osteoblas ($g_{12}/(1 + r_{12}\frac{X(t)}{L}) < g_{12}$, dengan $g_{12} > 0$), sedangkan promosi sinyal autokrin dari osteoblas berkurang ($g_{22} - r_{22}\frac{X(t)}{L} < g_{22}$, dengan $g_{22} > 0$). Selanjutnya pengurangan osteoblas dituliskan sebagai $-\beta_2 B(t)$. Parameter β_2 adalah parameter dari aktifitas pengurangan sel osteoblas. Pada persamaan (4.3) γ adalah parameter positif untuk konstanta pertumbuhan tumor yang berhubungan langsung pada sel tumor serta berhubungan juga dengan fungsi logaritma pertumbuhan tumor. Dimana maksimal populasi sel tumor dinyatakan dengan parameter L .

4.0.2 Proses Penambahan Variabel Kontrol pada Sistem Remodeling Tulang

Sistem persamaan diferensial yang diberikan dibawah ini menggambarkan pertumbuhan sel, pengurangan sel, dan interaksi antara sel Osteoblas ($B(t)$), sel osteoklas ($C(t)$) dan sel tumor myeloma ($X(t)$). Pada sistem dinamika dibawah ini, kontrol berupa pengobatan 2 terapi diterapkan yaitu kemoterapi (u_1) dan terapi obat herbal (u_2). Penambahan variabel kontrol dilakukan untuk mengontrol keseimbangan sel osteoklas. Jadi variabel kontrol ini adalah berupa tingkat keefektifan dari pengobatan. Tentunya dalam hal ini tetap ada pengurangan sel osteoklas yang telah rusak yang dituliskan pada persamaan sebagai $-\beta_1 C(t)$. Tanda negatif adalah menunjukkan pengurangan jumlah sel osteoklas. Brdanya dengan model matematika *remodeling* tanpa pengobatan tumor adalah adanya penambahan variabel $\epsilon_2 u_2 C(t)$ sebagai penyeimbang jumlah sel osteoklas. Jadi pengobatannya disini dioptimalkan dengan cara meminimumkan efek samping pengobatan. Hal ini dituliskan pada persamaan (4.5). Parameter ϵ_2 adalah parameter positif penyeimbang sel osteoklas setelah dikontrol dengan pengobatan herbal $u_2(t)$. Obat herbal disini mengandung hormon yang berfungsi untuk meningkatkan jumlah kalsium dalam darah, sehingga penggunaannya harus efektif supaya pemberian obat bisa menstabilkan jumlah sel osteoklas yang dibutuhkan untuk proses *remodeling*. Adanya peningkatan asupan kalsium akan merangsang hormon calsitonin, pemberian obat pada dosis yang tepat dilakukan dengan tujuan untuk menekan proses resorpsi tulang. Sedangkan adanya kandungan kalsium yang rendah maka hormon dari paratiroid ini akan mengalami peningkatan sehingga proses *remodeling* tulang akan berjalan dengan keadaan yang seimbang.

$$\frac{d}{dt}C(t) = \alpha_1 C(t)^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X(t)}{L})} B(t)^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X(t)}{L})} - (\beta_1 - \epsilon_2 u_2(t))C(t) \quad (4.5)$$

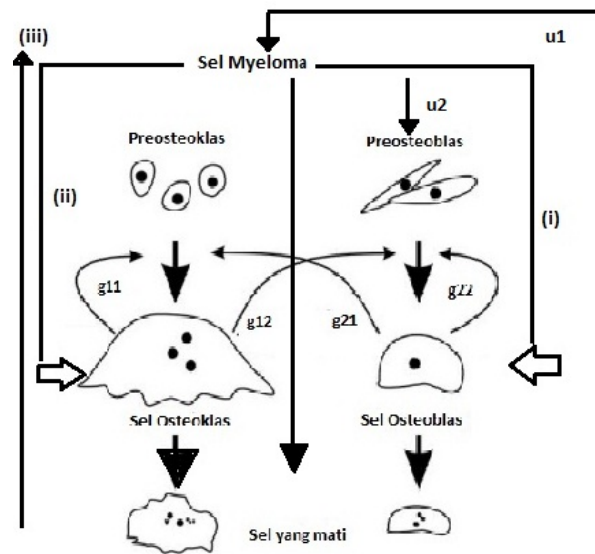
$$\frac{d}{dt}B(t) = \alpha_2 C(t)^{g_{12}/(1+r_{12}\frac{X(t)}{L})} B(t)^{g_{22}-r_{22}\frac{X(t)}{L}} - \beta_2 B(t) \quad (4.6)$$

$$\frac{d}{dt}X(t) = \gamma X(t) \log \left(\frac{L}{X(t)} \right) - \epsilon_1 u_1(t)X(t) \quad (4.7)$$

dengan kondisi batas :

$$0 \leq C(t) \leq 5, 0 \leq B(t) \leq 316, 0 \leq X(t) \leq 100, 0 \leq u_1 \leq 1, 0 \leq u_2 \leq 1, \quad (4.8)$$

Selanjutnya akan dijelaskan mengenai proses penambahan variabel kontrol pada persamaan (4.7) berupa variabel kontrol pengobatan kemoterapi ($u_1(t)$). Tujuan pemberian kemoterapi adalah untuk menurunkan jumlah populasi sel tumor



Gambar 4.1: Proses *Remodeling* tulang setelah adanya tumor dengan penambahan variabel kontrol

myeloma $X(t)$. Sehingga pada persamaan ditulis $-\epsilon_1 u_1(t)X(t)$. Parameter ϵ_1 adalah parameter positif untuk kontrol kemoterapi yang bertujuan untuk meminimalkan sel tumor. Pada persamaan (4.7) ini merupakan model laju pertumbuhan sel tumor myeloma. Dengan kondisi awal $C(0) = C_0, B(0) = B_0$ dan $X(0) = X_0$. Sistem adalah bentuk persamaan merupakan model Gompertz dengan konstanta pertumbuhan tumor ($\gamma > 0$) dan ukuran maksimum tumor L . Laju populasi sel tumor $\dot{X}(t)$ merefleksikan bahwa populasi sel tumor dapat bertambah sampai pada ukuran maksimum tumor.

Penelitian terhadap Tumor myeloma masih terus berkembang. Kondisi ini memang belum bisa disembuhkan sepenuhnya. Meski demikian, beberapa jenis perawatan di bawah ini dapat membantu meredakan rasa sakit yang diakibatkan oleh tumor ini. Pengobatan juga berfungsi mencegah terjadinya komplikasi, menjaga kondisi penderita tetap stabil agar memperlambat perkembangan penyakit tumor ini. Dengan perawatan yang sesuai, penderita dapat kembali beraktivitas, walaupun tidak sepenuhnya pulih seperti awal. Perkembangan selanjutnya adalah saat mencoba memberikan pengobatan kepada pasien tumor myeloma berupa kombinasi terapi. Sehingga pada subbab ini penjelasan akan lebih dikhususkan pada proses penambahan variabel kontrol pengobatan pada model *remodeling* tulang dengan tumor Myeloma. pengobatan berupa kombinasi terapi yaitu dengan kemoterapi (u_1) dan terapi obat herbal (u_2). Dimana kendali dari kemoterapi berfungsi untuk mengendalikan proliferasi sel tumor myeloma dengan jalan pemberian kemoterapi

yang optimal, dan kendali pengobatan herbal berfungsi untuk mengontrol keseimbangan sel osteoklas ($C(t)$) yang berperan dalam perombakan tulang sehingga kadar kalsium meningkat. Oleh karena ini sangat penting untuk mengontrol peningkatan sel osteoklas dengan cara mengontrol efektifitas pengobatan herbal.

Dalam Penelitian ini, akan diberikan kontrol berupa keefektifitasan pengobatan kombinasi kemoterapi (u_1) dan pengobatan herbal (u_2). Tujuan pemberian kontrol kemoterapi disini adalah untuk mengurangi pertumbuhan sel tumor myeloma ($X(t)$). Kontrol kemoterapi diberikan dengan cara meminimalkan obat-obatan yang masuk ke tubuh pasien untuk mengoptimalkan kemoterapi dan meminimumkan sel tumor.

4.1 Analis Dinamik

4.1.1 Penentuan Titik Tetap Model

Berdasarkan persamaan (4.5), (4.6) dan (4.7), maka sistem dinamik diatas memiliki kondisi awal (*initial condition*) secara umum sebagai berikut :

$$C(0) = C_0$$

$$B(0) = B_0$$

$$X(0) = X_0$$

Dengan setiap C_0 , B_0 dan X_0 lebih besar dari nol atau bernilai positif. Berikut ini ilustrasi mengenai interaksi antara sel Osteoblas ($B(t)$), sel osteoklas ($C(t)$) dan sel tumor myeloma pada pasien ($X(t)$).

Pada subbab ini dijelaskan mengenai model matematika *remodeling* tulang dengan adanya penambahan state berupa sel tumor ($X(t)$) serta ada penambahan variabel kontrol kombinasi pengobatan yaitu kemoterapi (u_1) dan obat herbal (u_2). Selanjutnya, akan dilakukan analisa kestabilan dai Sistem dinamika *remodeling* tulang pada persamaan (4.1), (4.2), dan (4.3). Analisa kestabilan ini dilakukan dengan cara mencari titik tetap dari model matematika setelah itu ditentukan karakteristik dari kestabilannya. Penentuan titik tetap (C^0 , B^0 , X^0) pada sistem dinamik pada kasus myeloma tulang diperoleh jika $\dot{X}(t) = 0$, $\dot{C}(t) = 0$ dan $\dot{B}(t) = 0$ terpenuhi, sehingga persamaan (4.5), (4.6) dan (4.7) berubah menjadi persamaan di bawah ini :

$$\dot{C}(t) = 0 \tag{4.9}$$

$$\dot{B}(t) = 0 \tag{4.10}$$

$$\dot{X}(t) = 0 \tag{4.11}$$

dengan

$C(t)$: populasi sel osteoklas yaitu sel-sel penghilang yang melarutkan dan mengikis tulang selama tahap-tahap dari proses resorpsi.

$B(t)$: populasi sel osteoblas yaitu sel-sel tulang yang membentuk lapisan tulang baru selama tahap pembentukan dalam proses *remodeling* tulang.

$X(t)$: Densitas dari sel tumor pada waktu t

Sistem dinamika pada (4.5), (4.6) dan (4.7) merupakan model matematika yang dapat dicari titik setimbangnya dan ditentukan karakteristik kestabilannya. Jika $u_1(t)$ dan $u_2(t)$ adalah suatu konstanta dengan nilai $u_1(t) = u_1$ dan $u_2(t) = u_2$, dan pada saat populasi sel tumor myeloma mencapai titik setimbang maka $X^* = 0$ ketika u_1 dan u_2 mencapai nilai optimal, sehingga persamaan (4.7) dapat dibentuk menjadi:

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}X(t) &= 0 \\ \gamma X(t) \log \left(\frac{L}{X(t)} \right) - \epsilon_1 u_1(t) X(t) &= 0 \\ X(t) \left(\gamma \log \left(\frac{L}{X(t)} \right) - \epsilon_1 u_1(t) \right) &= 0\end{aligned}$$

diperoleh :

$$X = 0 \quad (4.12)$$

atau

$$\left(\gamma \log \left(\frac{L}{X(t)} \right) - \epsilon_1 u_1(t) \right) = 0 \quad (4.13)$$

Karena hasil substitusi dari (4.12) ke persamaan (4.7) tidak terdefinisi ($\lg(L/0) =$ tidak terdefinisi), maka persamaan (4.12) tidak berlaku. Sehingga digunakan persamaan (4.13) diperoleh $X^* = L$

Persamaan (4.5) dan (4.6) dengan $\dot{C} = 0$ dan $\dot{B} = 0$, diperoleh

$$\begin{aligned}\dot{C} &= 0 \\ \alpha_1 C^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X}{L})} B^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X}{L})} - (\beta_1 - \epsilon_2 u_2) C(t) &= 0 \\ C(\alpha_1 C^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X}{L})-1} B^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X}{L})} - (\beta_1 - \epsilon_2 u_2)) &= 0\end{aligned}$$

sehingga :

$$C = 0 \quad (4.14)$$

atau

$$\alpha_1 C^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X}{L})-1} B^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X}{L})} - (\beta_1 - \epsilon_2 u_2) = 0 \quad (4.15)$$

Karena hasil substitusi persamaan (4.14) ke persamaan (4.5) menyebabkan persamaan (4.1) menjadi nol, maka persamaan (4.14) tidak berlaku. Sehingga akar persamaan yang digunakan adalah persamaan (4.15) .

Selanjutnya untuk persamaan (4.2) dengan $\dot{B} = 0$, diperoleh :

$$\begin{aligned} \dot{B} &= 0 \\ \alpha_2 C^{g_{12}/(1+r_{12}\frac{X}{L})} B^{g_{22}-r_{22}\frac{X}{L}} - \beta_2 B &= 0 \\ B(\alpha_2 C^{g_{12}/(1+r_{12}\frac{X}{L})} B^{g_{22}-r_{22}\frac{X}{L}-1} - \beta_2) &= 0 \end{aligned}$$

sehingga diperoleh :

$$B = 0 \quad (4.16)$$

atau

$$\alpha_2 C^{g_{12}/(1+r_{12}\frac{X}{L})} B^{g_{22}-r_{22}\frac{X}{L}-1} - \beta_2 = 0 \quad (4.17)$$

Karena hasil dari substitusi menyebabkan persamaan (4.6) menjadi sama dengan nol, maka persamaan (4.16) tidak berlaku. Hal ini berarti populasi dari sel osteoblas tersebut tidak mungkin nol. Sehingga akar persamaan yang digunakan adalah persamaan (4.17). Kita tinjau kembali bahwa titik setimbang adalah titik yang invariant terhadap waktu, dimana laju perubahan adalah nol. Sehingga diperoleh titik kesetimbangan yang pertama yaitu :

$$E_1^* \left(\exp \left(\frac{\ln \left| \frac{(\beta_1 - \epsilon_2 u_2(t))}{\alpha_1 B(t)^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X(t)}{L})}} \right|}{g_{11}(1+r_{11}\frac{X(t)}{L})-1} \right), \frac{\exp^{2\left(\ln\left(\frac{0,2}{3B-0,5}\right)\right)}}{0.00444}, L \right)$$

Persamaan (4.13) dapat diselesaikan untuk mendapatkan nilai X^* , dengan menggunakan nilai parameter dalam tabel parameter *Tabel 4.1*, diperoleh :

$$\left(\gamma \log \left(\frac{L}{X} \right) - \epsilon_1 u_1 \right) = 0 \quad (4.18)$$

Pada kasus $u_1 = 0$ dan $u_2 = 0$ (tanpa pengobatan), maka persamaan (4.18) menjadi

$$\left(0,005 \log \left(\frac{100}{X} \right) - 0 \right) = 0$$

Titik kesetimbangan dan stabilitasnya dapat diperoleh secara numerik, sehingga dapat diperoleh nilai X_1^* yaitu $X_1^* = 100$. Kemudian akan disubstitusikan nilai

$X_1^* = 100$ untuk mendapatkan nilai B_1^* dan C_1^* . Sebelumnya akan diselesaikan terlebih dahulu persamaan (4.15) untuk mendapatkan nilai C^* maka

$$\begin{aligned}
 C(t)^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X(t)}{L})-1} &= \frac{(\beta_1 - \epsilon_2 u_2(t))}{\alpha_1 B(t)^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X(t)}{L})}} \\
 \ln | C | &= \frac{\ln \left| \frac{(\beta_1 - \epsilon_2 u_2(t))}{\alpha_1 B(t)^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X(t)}{L})}} \right|}{g_{11}(1 + r_{11}\frac{X(t)}{L}) - 1} \\
 C^* &= \exp \left(\frac{\ln \left| \frac{(\beta_1 - \epsilon_2 u_2(t))}{\alpha_1 B(t)^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X(t)}{L})}} \right|}{g_{11}(1 + r_{11}\frac{X(t)}{L}) - 1} \right)
 \end{aligned}$$

dengan menggunakan nilai parameter pada Tabel 4.1 diperoleh C_1^* adalah

$$C_1^* = \exp \left(\frac{\ln \left(\frac{0,2}{3B^{-0,5}} \right)}{0,1055} \right) \quad (4.19)$$

Selanjutnya hasil dari C_1^* disubsitusikan ke persamaan (4.17) sehingga diperoleh :

$$\begin{aligned}
 \alpha_2 C^{g_{12}/(1+r_{12}\frac{X}{L})} B^{g_{22}-r_{22}\frac{X}{L}-1} - \beta_2 &= 0 \\
 \alpha_2 \left(\exp \left(\frac{\ln \left(\frac{0,2}{3B^{-0,5}} \right)}{0,1055} \right) \right)^{g_{12}/(1+r_{12}\frac{X}{L})} B^{g_{22}-r_{22}\frac{X}{L}-1} - \beta_2 &= 0 \\
 4 \left(\exp \left(\frac{\ln \left(\frac{0,2}{3B^{-0,5}} \right)}{0,1055} \right) \right) B^{-1,2} - 0,02 &= 0
 \end{aligned}$$

untuk mendapatkan nilai dari B^* maka dibentuk permisalan :

$$m = \ln \left(\frac{0,2}{3B^{-0,5}} \right) \quad (4.20)$$

sehingga

$$\begin{aligned}
 \frac{0,2}{3B^{-0,5}} &= e^m \\
 B^{-0,5} &= \frac{0.067}{e^m} \\
 \frac{1}{\sqrt{B}} &= \frac{0.067}{e^m} \\
 B &= \frac{\exp^{2m}}{0.00444}
 \end{aligned}$$

persamaan menjadi :

$$\alpha_2 \left(\exp\left(\frac{m}{0,1055}\right) \right) \left(\frac{\exp^{2m}}{0.00444} \right)^{-1,2} - \beta_2 = 0$$

dari persamaan diatas diperoleh nilai $m = 0.1696663$. Selanjutnya m disubstitusikan ke persamaan sebelumnya sehingga menghasilkan variabel keadaan $B^* = 315,586626$.

$$C^* = \exp \left(\frac{\ln \left(\frac{0,2}{3B^{-0,5}} \right)}{0,1055} \right)$$

diperoleh nilai $C_1^* = 4,9973$. Sehingga, dari pehitungan diatas diperoleh titik tetap $E_1(C_1^*, B_1^*, X_1^*)$ yaitu $E_1(4.9973, 315.586626, 100)$. Selanjutnya akan dicari kemungkinan titik tetap yang lain. Pada kasus yang lain akan ditentukan titik tetap saat pasien diberikan pengobatan berupa kontrol pengobatan kemoterapi, yaitu saat $u_1 = 1$ dan $u_2 = 0$. Perhitungan menggunakan nilai parameter dalam *Tabel 4.1*, sehingga persamaan

$$\begin{aligned} \left(\gamma \log \left(\frac{L}{X} \right) - \epsilon_1 u_1 \right) &= 0 \\ \left(0,005 \log \left(\frac{100}{X} \right) - 0,018 \right) &= 0 \end{aligned}$$

diperoleh nilai $X_2^* = 2.732372245$. Untuk memperoleh variabel titik kesetimbangan E_2 yang lainnya B_2^* dan C_2^* , maka akan disubstitusikan $X_2^* = 2.732372245$ ke dalam persamaan (4.17) sehingga diperoleh :

$$\begin{aligned} \alpha_2 \left(\exp \left(\frac{\ln \left| \frac{(\beta_1 - \epsilon_2 u_2(t))}{\alpha_1 B(t)^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X(t)}{L})}} \right|}{g_{11}(1+r_{11}\frac{X(t)}{L}) - 1} \right) \right)^{g_{12}/(1+r_{12}\frac{X}{L})} B^{g_{22}-r_{22}\frac{X}{L}-1} - \beta_2 &= 0 \\ 4 \left(\exp \left(\frac{\ln \left| \frac{(0.2-0)}{3B(t)^{-0.5(1+0)}} \right|}{1.1(1+0.005\frac{2.732372245}{100}) - 1} \right) \right)^{1/(1+0)} B^{0-0.2\frac{2.732372245}{100}-1} - 0.02 &= 0 \end{aligned}$$

hasil perhitungan numerik dari nilai B_2^* diperoleh melalui perhitungan numerik menggunakan *software maple* yaitu $B_2^* = 231.2137541$. Dari persamaan diatas diperoleh variabel keadaan $B_2^* = 231.2137541$ Setelah melakukan perhitungan numerik untuk mendapatkan nilai B_2^* , maka selanjutnya substitusikan $B_2^* =$

231.2137541 ke persamaan :

$$C^* = \exp \left(\frac{\ln \left(\frac{0,2}{3231.2137541^{-0,5}} \right)}{0,1055} \right) \quad (4.21)$$

diperoleh nilai $C^* = 1.216092589$. Sehingga didapat titik tetap kedua adalah $E_2(1.216092589, 231.2137541, 2.732372245)$. Pada kasus selanjutnya saat $u_1 = 0$ dan $u_2 = 1$. Maka dengan menggunakan nilai parameter dalam Tabel 4.1, persamaan (4.18) menjadi :

$$\begin{aligned} \left(\gamma \log \left(\frac{L}{X} \right) - \epsilon_1 u_1 \right) &= 0 \\ \left(0,005 \log \left(\frac{100}{X} \right) - 0 \right) &= 0 \end{aligned}$$

dengan melakukan perhitungan numerik menggunakan *software maple* diperoleh nilai $X_3^* = 100$. Kemudian akan dicari nilai dari variabel kesetimbangan E_3 yang lain. Substitusikan $X_3^* = 100$ ke dalam persamaan (4.17) sehingga diperoleh :

$$\begin{aligned} \alpha_2 \left(\exp \left(\frac{\ln \left| \frac{(\beta_1 - \epsilon_2 u_2(t))}{\alpha_1 B(t)^{g_{21}(1+r_{21} \frac{X(t)}{L})}} \right|}{g_{11}(1 + r_{11} \frac{X(t)}{L}) - 1} \right) \right)^{g_{12}/(1+r_{12} \frac{X}{L})} B^{g_{22}-r_{22} \frac{X}{L}-1} - \beta_2 &= 0 \\ 4 \left(\exp \left(\frac{\ln \left| \frac{(0.2-0.03)}{3B(t)^{-0.5(1)}} \right|}{1.1(1 + 0.005) - 1} \right) \right)^{1/(1+0)} B^{0-0.2-1} - 0.02 &= 0 \end{aligned}$$

hasil perhitungan numerik dari nilai B_3^* diperoleh melalui perhitungan numerik menggunakan *software maple* yaitu $B_3^* = 11,4656$. Setelah melakukan perhitungan numerik untuk mendapatkan nilai B_3^* , maka selanjutnya substitusikan $B_3^* = 11,4656$ ke persamaan

$$C^* = \exp \left(\frac{\ln \left(\frac{0,2}{311,4656^{-0,5}} \right)}{0,1055} \right) \quad (4.22)$$

diperoleh nilai $C_3^* = 0.093511744$. Sehingga diperoleh nilai titi tetap ketiga $E_3(C_3^*, B_3^*, X_3^*)$ yaitu $E_3(0.093511744, 11,4656, 100)$.

4.1.2 Analisa Kestabilan Titik Keseimbangan

Setelah diperoleh titik keseimbangan, maka dilakukan analisis pada titik keseimbangan dengan melinierisasi terlebih dahulu sistem dinamika dari model matematika pada persamaan (4.5), (4.6), dan (4.7). Linierisasi dari sistem nonlinear diperoleh dengan membentuk matriks Jacobi dari sistem tersebut. Selanjutnya untuk mempermudah perhitungan, diasumsikan oleh persamaan

$$x(C, B, X) = \alpha_1 C^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X}{L})} B^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X}{L})} - (\beta_1 + \epsilon_2 u_2) C \quad (4.23)$$

$$y(C, B, X) = \alpha_2 C^{g_{12}/(1+r_{12}\frac{X}{L})} B^{g_{22}-r_{22}\frac{X}{L}} - \beta_2 B \quad (4.24)$$

$$z(C, B, X) = \gamma X \log \left(\frac{L}{X} \right) - \epsilon_1 u_1 X \quad (4.25)$$

maka dari persamaan (4.23), (4.24) dan (4.25) diperoleh matriks Jacobi sebagai berikut :

$$J = \begin{pmatrix} x_C & x_B & x_X \\ y_C & y_B & y_X \\ z_C & z_B & z_X \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial x}{\partial C} & \frac{\partial x}{\partial B} & \frac{\partial x}{\partial X} \\ \frac{\partial y}{\partial C} & \frac{\partial y}{\partial B} & \frac{\partial y}{\partial X} \\ \frac{\partial z}{\partial C} & \frac{\partial z}{\partial B} & \frac{\partial z}{\partial X} \end{pmatrix} \quad (4.26)$$

dengan :

$$\begin{aligned} \frac{\partial x}{\partial C} &= \frac{\alpha_1 (g_{11}(1+r_{11}\frac{X}{L})) C^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X}{L})} B^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X}{L})}}{C} - (\beta_1 - \epsilon_2 u_2) \\ \frac{\partial x}{\partial B} &= \frac{\alpha_1 C^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X}{L})} (g_{21}(1+r_{21}\frac{X}{L})) B^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X}{L})}}{B} \\ \frac{\partial x}{\partial X} &= \frac{\alpha_1 (g_{11} r_{11} \ln(C) + g_{21} r_{21} \ln(B)) C^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X}{L})} B^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X}{L})}}{L} \\ \frac{\partial y}{\partial C} &= \frac{1}{(1+r_{12}\frac{X}{L})} \alpha_2 g_{12} C^{\frac{g_{12}}{1+r_{12}\frac{X}{L}}} B^{g_{22}-r_{22}\frac{X}{L}} \\ \frac{\partial y}{\partial B} &= \frac{1}{B} \left(\alpha_2 \left(g_{22} - \frac{r_{22}X}{L} \right) \right) C^{\frac{g_{12}}{1+r_{12}\frac{X}{L}}} B^{g_{22}-r_{22}\frac{X}{L}} - \beta_2 \\ \frac{\partial y}{\partial X} &= -\frac{1}{(1+r_{12}\frac{X}{L})^2 L} \alpha_2 C^{\frac{g_{12}}{1+r_{12}\frac{X}{L}}} g_{12} r_{12} \ln(C) B^{g_{22}-r_{22}\frac{X}{L}} \\ &\quad - \frac{1}{L} \alpha_2 C^{\frac{g_{12}}{1+r_{12}\frac{X}{L}}} r_{22} \ln(B) B^{g_{22}-r_{22}\frac{X}{L}} \\ \frac{\partial z}{\partial C} &= 0 \\ \frac{\partial z}{\partial B} &= 0 \\ \frac{\partial z}{\partial X} &= \gamma (\log L - \log X - 1) - \epsilon_1 u_1 \end{aligned}$$

sehingga diperoleh matriks Jacobi :

$$J = \begin{pmatrix} x_C & x_B & x_X \\ y_C & y_B & y_X \\ 0 & 0 & z_X \end{pmatrix} \quad (4.27)$$

Dari matriks J diatas dapat dicari nilai eigennya melalui persamaan $|eI - J| = 0$, sehingga diperoleh matriks :

$$eI - J = \begin{pmatrix} e & 0 & 0 \\ 0 & e & 0 \\ 0 & 0 & e \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} x_C & x_B & x_X \\ y_C & y_B & y_X \\ 0 & 0 & z_X \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} e - x_C & -x_B & -x_X \\ -y_C & e - y_B & -y_X \\ 0 & 0 & e - z_X \end{pmatrix}$$

kemudian diterapkan pada $|eI - J| = 0$ sehingga :

$$\begin{vmatrix} e - x_C & -x_B & -x_X \\ -y_C & e - y_B & -y_X \\ 0 & 0 & e - z_X \end{vmatrix} = 0$$

atau

$$|(e - x_C)(e - y_B)(e - z_X) - x_B y_C (e - z_X)| = 0 \quad (4.28)$$

4.1.3 Analisa kestabilan E_1

Pengambilan titik tetap berdasarkan pada saat Pada titik tetap pertama ini diambil saat pasien tidak mendapatkan terapi pengobatan(yaitu saat $u_1 = 0$ dan $u_2 = 0$). Untuk analisa kestabilan titik tetap kita substitusikan sehingga $E_1(4.9973, 315.586626, 100)$ dan $x_C, y_B, z_X, y_C x_B$ disubstitusikan ke persamaan (4.28), diperoleh :

$$\begin{aligned} 0 = & \left(e - \left(\frac{\alpha_1 (g_{11} (1 + r_{11} \frac{X}{L})) C^{g_{11} (1 + r_{11} \frac{X}{L})} B^{g_{21} (1 + r_{21} \frac{X}{L})}}{C} - (\beta_1 - \epsilon_2 u_2) \right) \right) \\ & \left(e - \left(\frac{1}{B} \left(\alpha_2 \left(g_{22} - \frac{r_{22} X}{L} \right) \right) C^{\frac{g_{12} X}{1 + r_{12} \frac{X}{L}}} B^{g_{22} - r_{22} \frac{X}{L}} - \beta_2 \right) \right) \\ & \frac{(e - \gamma(\log L - \log X + 1) + \epsilon_1 u_1) - \alpha_1 C^{g_{11} (1 + r_{11} \frac{X}{L})} (g_{21} (1 + r_{21} \frac{X}{L})) B^{g_{21} (1 + r_{21} \frac{X}{L}) - 1}}{B} \\ & \frac{1}{(1 + r_{12} \frac{X}{L}) C^{\frac{g_{12} X}{1 + r_{12} \frac{X}{L}}} \alpha_2 g_{12} C^{\frac{g_{12} X}{1 + r_{12} \frac{X}{L}}} B^{g_{22} - r_{22} \frac{X}{L}}} \\ & (e - \gamma(\log L - \log X + 1) + \epsilon_1 u_1) \end{aligned} \quad (4.29)$$

dari persamaan 4.32 dapat diselesaikan untuk mendapatkan nilai e , dengan mensubstitusikan nilai $u_1 = 0$, $u_2 = 0$, dan $E_1(4.9973, 315.586626, 100)$ menggunakan nilai parameter dalam Tabel 4.1, diperoleh :

$$\begin{aligned}
0 &= (e - 3(1.1(1 + 0.005))4.99731^{1.1(1+0.005)-1}315.586626^{-0.5(1+0)} - (0.2 + 0)) \\
&\quad (e - 4(4.99731^{\frac{1}{1+0}})(0 - 0.2)315.586626^{0-0.2+1}) \\
&\quad (e - (0.005(0 - 1) - 0)) - 3(4.99731^{1.1(1+0.005)})(-0.5(1 + 0)) \\
&\quad 315.586626^{-0.5(1+0)-1}(4(4.99731^{\frac{1}{1+0}-1})315.586626^{0-0.2}) \\
&\quad (e - 0.005(0 + 1) + 0) \\
&= (e - 0.0212266206)(e - 0.00003794153)(e + 0.005) - (-0.001584405507) \\
&\quad (-1.265424601)(e + 0.005)
\end{aligned}$$

Nilai eigen (e) dapat ditemukan secara numerik dengan menggunakan *software Maple*, yaitu :

$$\begin{aligned}
e_1 &= 0.05664516771 \\
e_2 &= -0.005 \\
e_3 &= -0.03538060558
\end{aligned}$$

karena nilai eigennya e dari titik setimbang $E_1(4.9973, 315.586626, 100)$ ada yang bernilai positif dan ada yang bernilai real negatif maka karakteristik kestabilannya adalah tidak stabil. Dikarenakan laju populasi sel tumor myeloma lebih besar atau sama dengan populasi maksimalnya Sehingga menyebabkan kerja dari sel osteoblas dan osteoklas. Selanjutnya dari hasil perhitungan analisa kestabilan $E_1(4.9973, 315.586626, 100)$, maka dengan cara yang sama untuk memperoleh karakteristik kestabilan E_2 .

4.1.4 Analisa kestabilan E_2

Pada titik tetap kedua ini diambil saat pasien diberikan kontrol pengobatan berupa kemoterapi(yaitu saat $u_1 = 1$ dan $u_2 = 0$). Kendali pengobatan yang digunakan hanya kemoterapi dan sudah dibatasi bahwa kendali u adalah merupakan suatu nilai tingkat keefektifitasan dari pengobatan. untuk analisa kestabilan titik tetap yang kedua ini masih dengan cara yang sama yaitu akan disubstitusikan $E_2(1.216092589, 231.2137541, 2.732372245)$ dan $x_C, y_B, z_X, y_C x_B$ ke persamaan

$$\begin{aligned}
0 &= \left(e - \left(\frac{\alpha_1(g_{11}(1 + r_{11}\frac{X}{L}))C^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X}{L})}B^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X}{L})}}{C} - (\beta_1 + \epsilon_2 u_2) \right) \right) \\
&\quad \left(e - \left(\frac{1}{B} \left(\alpha_2 \left(g_{22} - \frac{r_{22}X}{L} \right) \right) C^{\frac{g_{12}}{1+r_{12}\frac{X}{L}}} B^{g_{22}-r_{22}\frac{X}{L}} - \beta_2 \right) \right) \\
&\quad (e - \gamma(\log L - \log X + 1) + \epsilon_1 u_1) - \\
&\quad \frac{\alpha_1 C^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X}{L})} (g_{21}(1 + r_{21}\frac{X}{L})) B^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X}{L})-1}}{B} \\
&\quad \frac{1}{(1 + r_{12}\frac{X}{L})} C^{\frac{g_{12}}{1+r_{12}\frac{X}{L}}} B^{g_{22}-r_{22}\frac{X}{L}} \\
&\quad (e - \gamma(\log L - \log X + 1) + \epsilon_1 u_1) \\
0 &= \left(e - \left(\frac{3(1.1(1 + 0.100014))1.216092589^{0.100154}231.2137541^{-0.5}}{1.216092589} - (0.2) \right) \right) \\
&\quad \left(e - \left(\frac{1}{231.2137541} (-0.02658254110)231.2137541^{-0.00546} - 0.02 \right) \right) \\
&\quad (e - (0.005(\log 2.732372245 - \log 2.732372245 - 1) - 0.018)) - \\
&\quad 3 \frac{1.216092589^{1.1(1+0.005\frac{2.732372245}{100})} (-0.5)231.2137541^{-0.5}}{231.2137541} \\
&\quad \frac{1}{1.216092589} 3(1.216092589)231.2137541^{0-0.005464744490} \\
&\quad (e - (\gamma(\log 100 - \log 2.732372245 - 1) - 0.018)) \\
&= (e - 0.0213481310)(e - 0.000422) \\
&\quad (e + 0.005) - (-0.000529)(3.882766381)(e + 0.005)
\end{aligned}$$

Nilai eigen (e) dapat ditemukan secara numerik dengan menggunakan *software Maple*, yaitu :

$$\begin{aligned}
e_1 &= -0.005 \\
e_2 &= -0.03321150666 \\
e_3 &= 0.05498163766
\end{aligned}$$

dari perhitungan nilai e maka dapat ditentukan karakteristik kesetimbangannya. Karena nilai eigennya e dari titik setimbang $E_2(1.216092589, 231.2137541, 2.732372245)$ ada yang bernilai positif dan ada yang bernilai real negatif maka karakteristik kestabilannya adalah tidak stabil.

4.1.5 Analisa kestabilan E_3

Pada titik tetap kedua ini diambil saat pasien diberikan kontrol pengobatan berupa kemoterapi(yaitu saat $u_1 = 0$ dan $u_2 = 1$). untuk analisa kestabilan titik tetap kita substitusikan $E_3(0.093511744, 11, 4656, 100)$ dan $x_C, y_B, z_X, y_C x_B$ ke persamaan (4.28), diperoleh

$$\begin{aligned}
0 &= \left(e - \left(\frac{\alpha_1(g_{11}(1 + r_{11}\frac{X}{L}))C^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X}{L})}B^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X}{L})}}{C} - (\beta_1 - \epsilon_2 u_2) \right) \right) \\
&\quad \left(e - \left(\frac{1}{B} \left(\alpha_2 \left(g_{22} - \frac{r_{22}X}{L} \right) \right) C^{\frac{g_{12}X}{1+r_{12}\frac{X}{L}}} B^{g_{22}-r_{22}\frac{X}{L}} - \beta_2 \right) \right) \\
&\quad (e - \gamma(\log L - \log X + 1) + \epsilon_1 u_1) - \frac{\alpha_1 C^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X}{L})}(g_{21}(1 + r_{21}\frac{X}{L}))B^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X}{L})-1}}{B} \\
&\quad \frac{1}{(1 + r_{12}\frac{X}{L})C^{\frac{g_{12}X}{1+r_{12}\frac{X}{L}}} B^{g_{22}-r_{22}\frac{X}{L}}} \\
&\quad (e - \gamma(\log L - \log X + 1) + \epsilon_1 u_1) \\
0 &= \left(e - \left(\frac{3(1.1(1 + 0.005))0.093511744^{1.1(1+0.005)}11,4656^{-0.5}}{0.093511744} - (0.2 - 0.03) \right) \right) \\
&\quad \left(e - \left(\frac{1}{11,4656} (4(-0.000016))11,4656^{-0.00546} - 0.02 \right) \right) \\
&\quad (e - (0.005(\log 100 - \log 100 - 1) - 0)) - \\
&\quad 3 \frac{0.093511744^{1.1(1+0.005)}(-0.5)11,4656^{-0.5}}{11,4656} \\
&\quad \frac{1}{0.093511744} 3(0.093511744)11,4656^{0-0.005464744490} \\
&\quad (e - (\gamma(\log 100 - \log 100 - 1) - 0)) \\
&= (e - 0.5927952638)(e + 0.02400571457) \\
&\quad (e + 0.005) - (-0.002813770134)(2.455730104)(e + 0.005)
\end{aligned}$$

Nilai eigen (e) dapat ditemukan secara numerik dengan menggunakan *software Maple*, yaitu :

$$\begin{aligned}
e_1 &= -0.005 \\
e_2 &= -0.01259175994 \\
e_3 &= 0.5813813092
\end{aligned}$$

Karena nilai eigennya e dari titik setimbang $E_3(0.093511744, 11, 4656, 100)$ ada yang bernilai positif dan ada yang bernilai real negatif maka karakteristik kestabilannya adalah tidak stabil. Titik Tetap ($E_{1,2,3}$) akan bersifat stabil jika nilai eigennya

semuanya bernilai negatif. Setelah melakukan analisis dinamik, selanjutnya akan dicari optimal kontrol untuk menentukan keefektifitasan pengobatan (u_1) dan (u_2) . Tujuan utama dari permasalahan kontrol optimal yaitu untuk mencari nilai kontrol $(u(t))$ yang dimasukkan ke dalam fungsi dinamik dan memenuhi kendala fisik atau konstrain. Formulasi masalah kontrol optimal terdiri dari deskripsi secara matematis suatu sistem atau model, menentukan fungsi objektif, dan kendala atau syarat batas yang berlaku, dengan tujuan untuk mencari nilai $u(t)$ yang dapat mengoptimalkan fungsi objektif.

4.2 Penyelesaian Kontrol Optimal

Tujuan yang ingin dicapai dalam menyelesaikan masalah kontrol optimal pada model matematika dinamika *remodeling* tulang dengan tumor adalah meminimumkan populasi sel tumor. Populasi sel tumor dapat diturunkan dengan cara pemberian pengobatan (treatment) yang pada penelitian ini berupa kombinasi terapi antara kemoterapi dan pengobatan herbal. Penyelesaian kontrol optimal untuk mendapatkan u^*_1 dan u^*_2 adalah dengan menggunakan prinsip minimum pontryagin. Tujuan penyelesaian kontrol adalah mengetahui keefektifitasan pengobatan yang diterapkan untuk meminimalkan populasi sel tumor. Kemudian simulasi numerik dilakukan untuk melihat kerja pengobatan kemoterapi dan pengobatan herbal dalam mengendalikan banyaknya populasi sel tumor, populasi sel osteoklas, dan populasi osteoblas. Pertumbuhan dari sel tumor sendiri sangat dipengaruhi oleh Kemoterapi yang dilakukan. Kontrol kemoterapi (u^*_1) yang diterapkan pada pasien dengan myeloma adalah efektifitas pengobatan kemoterapi untuk meminimalkan jumlah sel tumor myeloma pada pasien. Sedangkan untuk kontrol pengobatan herbal (u^*_2) yang diterapkan adalah memberikan obat herbal yang efektif sehingga dapat meningkatkan jumlah sel osteoklas secara optimal. Selanjutnya masalah kontrol optimal diselesaikan secara numerik dengan metode *Sweep* Maju Mundur dan metode Runga Kutta orde 4. Simulasi numerik menunjukkan keefektifan biokemoterapi dalam mengontrol pertumbuhan sel kanker sehingga dapat meminimumkan jumlah sel kanker. Hal pertama yang dilakukan dalam menyelesaikan masalah kontrol optimal adalah membentuk fungsi tujuan. Fungsi tujuan dari masalah kendali optimal dalam penelitian ini bertujuan untuk meminimumkan pertumbuhan populasi sel tumor ($X(t)$). dari bentuk umum fungsi objektif adalah :

$$J(u^*_1, u^*_2) = \min_{u_1, u_2 \in U} J(u_1, u_2) \quad (4.30)$$

dengan $U = u_1, u_2 : 0 \leq u_1 \leq 1, 0 \leq u_2 \leq 1, t \in [0, T]$ fungsi tujuan yang terbentuk untuk meminimumkan ukuran tumor myeloma adalah,

$$J(u_1^*, u_2^*) = \int_0^T [X(t)^2 + \rho_1 u_1(t)^2 + \rho_2 u_2(t)^2] dt \quad (4.31)$$

Konstanta ρ_1 dan ρ_2 adalah bobot sebagai faktor penyeimbang dari u_1 dan u_2 , $t = 0$ adalah waktu awal, T adalah waktu akhir.

Langkah pertama yang dilakukan untuk mengetahui kendali optimal dari sistem dinamik dengan fungsi tujuan diatas adalah membentuk fungsi Hamiltonian sebagai berikut:

$$\begin{aligned} H = & X^2 + \rho_1 u_1^2 + \rho_2 u_2^2 + \lambda_1 (\alpha_1 C(t)^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X}{L})} \\ & B^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X}{L})} - (\beta_1 - \epsilon_2 u_2) C) + \lambda_2 (\alpha_2 C^{g_{12}/(1+r_{12}\frac{X}{L})} \\ & B^{g_{22}-r_{22}\frac{X}{L}} - \beta_2 B) + \lambda_3 (\gamma X \log \left(\frac{L}{X} \right) - \\ & \epsilon_1 u_1 X) \end{aligned} \quad (4.32)$$

Langkah kedua adalah meminimumkan H terhadap semua vektor kontrol persamaan.

- Persamaan *Costate* yang optimal

$$\begin{aligned} \dot{\lambda}_1^* = & -\lambda_1 \alpha_1 g_{11} (1 + r_{11} \frac{X}{L}) C^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X}{L})-1} B^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X}{L})} \\ & + \lambda_1 (\beta_1 - \epsilon_2 u_2) - \lambda_2 \alpha_2 \frac{g_{12}}{1 + r_{12} \frac{X}{L}} \\ & C^{\frac{g_{12}}{1+r_{12}\frac{X}{L}}-1} B^{g_{22}-r_{22}\frac{X}{L}} \end{aligned} \quad (4.33)$$

$$\begin{aligned} \dot{\lambda}_2^* = & -\lambda_1 \alpha_1 C^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X}{L})} g_{21} (1 + r_{21} \frac{X}{L}) B^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X}{L})-1} \\ & - \lambda_2 \alpha_2 C^{\frac{g_{12}}{1+r_{12}\frac{X}{L}}} (g_{22} - r_{22} \frac{X}{L}) B^{g_{22}-r_{22}\frac{X}{L}-1} + \lambda_2 \beta_2 \end{aligned} \quad (4.34)$$

$$\begin{aligned} \dot{\lambda}_3^* = & -2X - \lambda_1 (\alpha_1 C^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X}{L})} (\frac{g_{11}r_{11}}{L}) \lg C B^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X}{L})} + \\ & \alpha_1 C^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X}{L})} B^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X}{L})} (\frac{g_{21}r_{21}}{L}) \lg B - \\ & \lambda_2 (\alpha_1 B^{g_{22}-r_{22}\frac{X}{L}} \lg C \left(\frac{g_{12}r_{12}}{L(1+r_{12}X)^2} \right) \\ & C^{\frac{g_{12}}{1+r_{12}\frac{X}{L}}} - \alpha_2 \lg B (\frac{r_{22}}{L}) B^{g_{22}-r_{22}\frac{X}{L}} \frac{C^{\frac{g_{12}}{1+r_{12}\frac{X}{L}}}}{B^{2r_{22}\frac{X}{L}}}) \end{aligned} \quad (4.35)$$

$$-\lambda_3(\gamma \lg(10))\frac{L}{X} + \gamma - \epsilon_1 u_1) \quad (4.36)$$

- Persamaan *State* yang optimal

$$\dot{C}^* = \frac{\partial H}{\partial \lambda_1} = \alpha_1 C^{g_{11}(1+r_{11}\frac{X}{L})} B^{g_{21}(1+r_{21}\frac{X}{L})} - (\beta_1 - \epsilon_2 u_2(t))C \quad (4.37)$$

$$\dot{B}^* = \frac{\partial H}{\partial \lambda_2} = \left(\alpha_2 C^{\frac{g_{12}}{1+r_{11}\frac{X}{L}}} B^{g_{22}-r_{22}\frac{X}{L}} - \beta_2 B \right) \quad (4.38)$$

$$\dot{X}^* = \frac{\partial H}{\partial \lambda_3} = \left(\gamma X \log \left(\frac{X}{L} \right) - \epsilon_1 u_1 X \right) \quad (4.39)$$

- Kondisi Stasioner

$$\begin{aligned} \frac{\partial H}{\partial u_1} &= 0 \\ 2\rho_1 u_1 - \lambda_3 \epsilon_1 X &= 0 \\ u_1 &= \frac{\lambda_3 \epsilon_1 X}{2\rho_1} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial H}{\partial u_2} &= 0 \\ 2\rho_2 u_2 + \lambda_1 \epsilon_2 C &= 0 \\ u_2 &= -\frac{\lambda_1 \epsilon_2 C}{2\rho_2} \end{aligned}$$

Karena $0 \leq u_1 \leq 1$ dan $0 \leq u_2 \leq 1$, sehingga berdasarkan teori kontrol optimal dengan variabel kontrol terbatas dapat ditentukan pasangan kendali u_1 dan u_2 sebagai berikut :

$$u_1^* = \begin{cases} 0 & \frac{\lambda_3 \epsilon_1 X}{2\rho_1} \leq 0 \\ \frac{\lambda_3 \epsilon_1 X}{2\rho_1} & 0 < \frac{\lambda_3 \epsilon_1 X}{2\rho_1} < u_{max} \\ u_{max} & \frac{\lambda_3 \epsilon_1 X}{2\rho_1} \geq u_{max} \end{cases} \quad (4.40)$$

$$u_2^* = \begin{cases} 0 & \frac{-\lambda_1 \epsilon_2 C}{2\rho_2} \leq 0 \\ \frac{\lambda_1 \epsilon_2 C}{2\rho_2} & \frac{-\lambda_1 \epsilon_2 C}{2\rho_2} \leq u_{max} \\ u_{max} & \frac{-\lambda_1 \epsilon_2 C}{2\rho_2} \geq u_{max} \end{cases} \quad (4.41)$$

atau :

$$u_1^* = \min \left\{ 1, \max \left\{ 0, \frac{\lambda_3 \epsilon_1 X}{2\rho_1} \right\} \right\} \quad (4.42)$$

Tabel 4.1: Parameter dalam simulasi numerik

α_1	α_2	β_1	β_2	g_{11}	g_{22}	g_{12}	g_{21}	γ	L	r_{11}	r_{22}	r_{12}	r_{21}
3	4	0.2	0.02	1.1	0	1	-0.5	0.005	100	0.005	0.2	0	0

$$u_2^* = \min \left\{ 1, \max \left\{ 0, \frac{-\lambda_1 \epsilon_2 C}{2\rho_2} \right\} \right\} \quad (4.43)$$

Masalah kendali optimal dalam penelitian ini merupakan sistem dengan *fixed final time* dan *free final state*, sehingga diperoleh kondisi *transversality* $\lambda_1(t_f) = 0$, $\lambda_2(t_f) = 0$ dan $\lambda_3(t_f) = 0$

4.3 Penyelesaian Numerik

Penyelesaian numerik secara umum bertujuan untuk mempermudah menyelesaikan kasus yang tidak mudah diselesaikan dengan cara analitis. Karena penyelesaian kontrol optimal Model matematika *remodeling* tulang tumor myeloma tidak mudah diselesaikan secara analitis, Oleh karena itu permasalahan ini diselesaikan secara numerik dengan metode Runge Kutta orde empat dan didiskritisasi menggunakan pendekatan beda maju pada persamaan *state* serta pendekatan beda mundur pada persamaan *costate*.

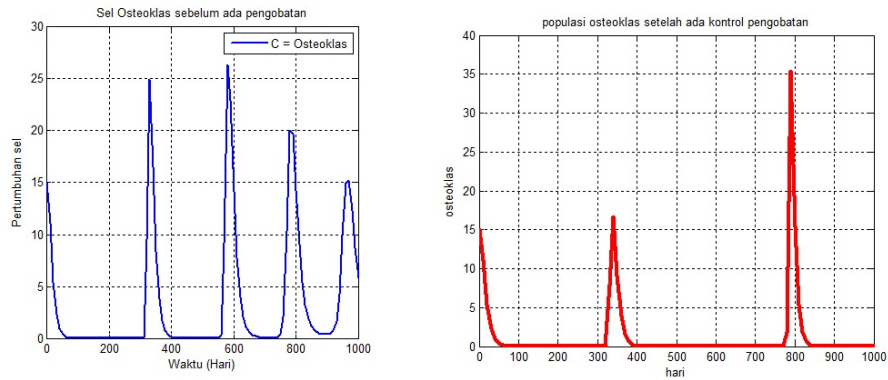
Simulasi numerik populasi sel osteoklas, populasi sel osteoblas, populasi sel tumor myeloma dan keefektifitasan dari pengobatan dilakukan dengan waktu awal $t_0 = 0$ dan waktu akhir tetap $t_f = 1000$, yang berarti bahwa simulasi untuk waktu proses terapi pengobatan tumor myeloma dilakukan selama 1000 hari. Nilai parameter $\epsilon_1 = 0.018$ dan nilai parameter $\epsilon_2 = 0.03$. Nilai variabel kontrol keefektifitasan Kemoterapi adalah u_1 dan untuk keberhasilan obat herbal adalah u_2 . Variabel kendali untuk keberhasilan pengobatan kemoterapi berkisar antara 0 dan 1 ($0 \leq u_1 \leq 1$) dan untuk variabel kontrol untuk keefektifan dari pengobatan herbal u_2 adalah sama yaitu ($0 \leq u_2 \leq 1$).

Untuk parameter yang digunakan dalam simulasi adalah parameter dari penelitian sebelumnya oleh Bruce [5] yang disajikan dalam Tabel 4.1.

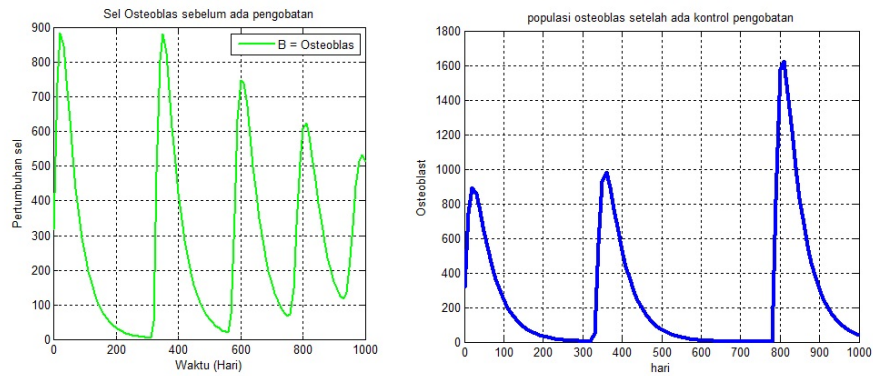
4.3.1 Simulasi Model Kasus untuk $(X(0) < C(0))$

kondisi awal masing-masing populasi sel adalah $C(0) = 15$, $(B(0) = 316)$ dan $X(0) = 2$, dan kondisi akhir *costate* $\lambda_1(1000) = 0$, $\lambda_2(1000) = 0$ dan $\lambda_3(1000) = 0$ serta masih dengan menggunakan parameter pada Tabel 4.1.

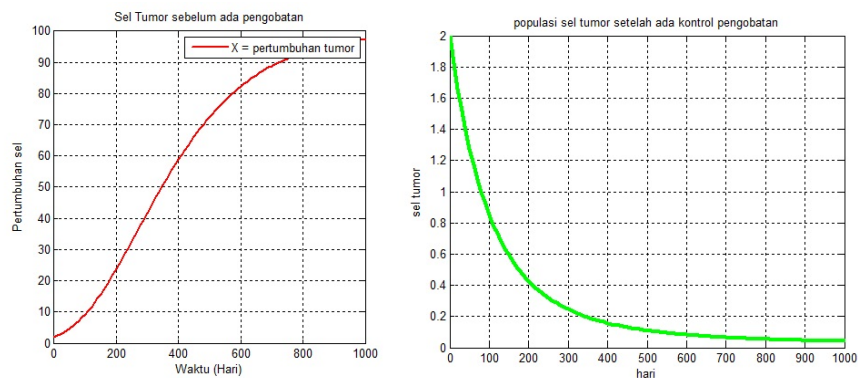
Pada Gambar 4.2 menunjukkan grafik osilasi yang menunjukkan proses *remodeling* tulang yang membutuhkan waktu sekitar 120-400 hari. Penyebab grafik berosilasi adalah karena state dari sistem yang berbentuk eksponensial. Turunnya osilasi disebabkan oleh pengurangan sel osteoklas yang telah mati karena



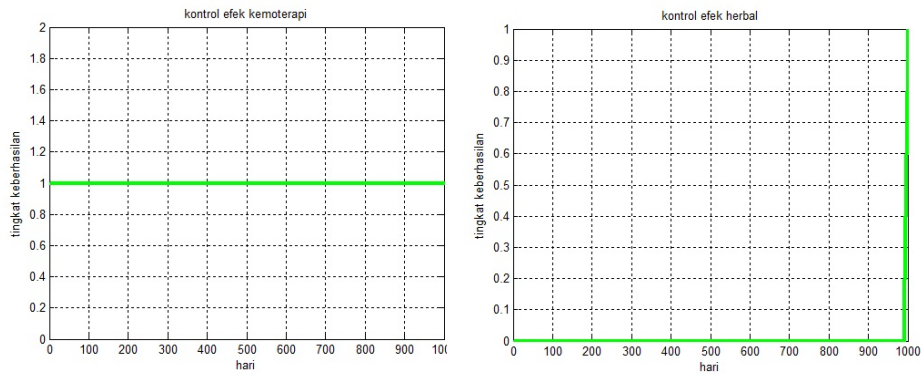
Gambar 4.2: Simulasi sel osteoklas sebelum dan sesudah dikontrol saat kasus ($X(0) < C(0)$)



Gambar 4.3: Simulasi sel osteoblas sebelum dan sesudah dikontrol saat kasus ($X(0) < C(0)$)



Gambar 4.4: Simulasi sel tumor sebelum dan sesudah dikontrol saat kasus ($X(0) < C(0)$)

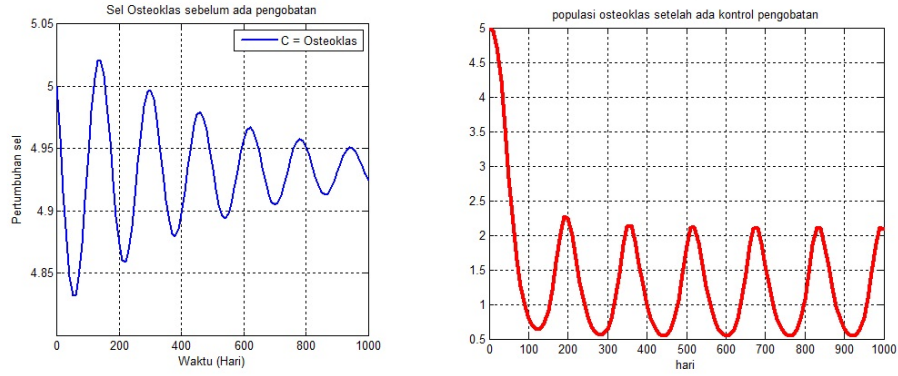


Gambar 4.5: Simulasi efek kemoterapi dan obat herbal sesudah dikontrol

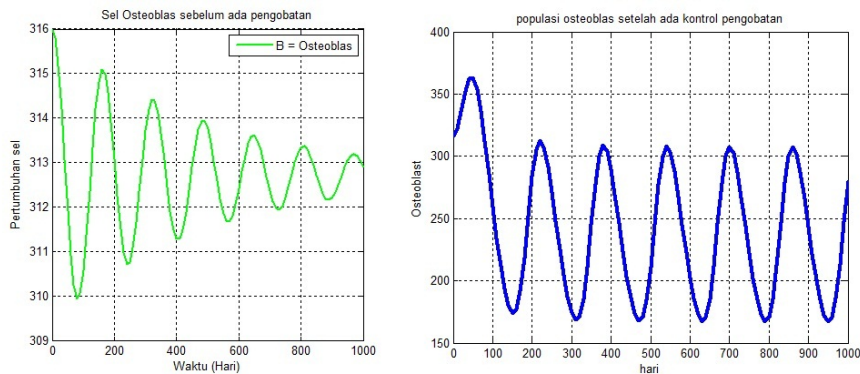
tumor dan naiknya osilasi karena tumbuh cepatnya dari sel sehat osteoklas pada proses *remodeling* tulang. Saat sistem belum dikontrol dengan kemoterapi maka osilasi menuju ke satu titik hal ini berarti bahwa proses *remodeling* terganggu dan menyebabkan pertumbuhan osteoklas meningkat drastis karena tidak adanya kontrol penyeimbang jumlah osteoklas. Oleh karena itu pada grafik setelah ada pengontrol keseimbangan jumlah osteoklas menjadi stabil sehingga proses *remodeling* menjadi baik. Pada Gambar 4.3 adalah menunjukkan hasil simulasi pertumbuhan sel osteoblas sebelum dan sesudah dikontrol yang menunjukkan bahwa hasil grafik tidak jauh berbeda dengan pertumbuhan sel osteoklas karena kedua sel ini saling berpengaruh. Hasil simulasi menunjukkan pula bahwa dengan adanya pengobatan kemoterapi dengan efektifitas yang tepat dapat meminimumkan ukuran sel tumor. Pada Gambar 4.5 terlihat bahwa kontrol pengobatan u_1 pada waktu awal ($t = 0$) sampai akhir waktu ($t_f = 1000$) hari bernilai 1 yang berarti bahwa pemberian pengobatan bekerja secara efektif untuk mengendalikan pertumbuhan tumor myeloma. Sedangkan keefektifitasan pengobatan herbal (u_2) pada waktu awal ($t = 0$) sampai akhir waktu ($t_f = 1000$) hari bernilai 0 yang berarti bahwa pemberian pengobatan bekerja kurang efektif untuk meminimalkan poliferasi sel tumor. Dalam hal ini pemberian pengobatan tetap dikontrol sesuai tubuh pasien, sehingga dapat memberikan hasil yang optimal.

4.3.2 Simulasi Numerik Kasus untuk $(X(0) > C(0))$

kondisi awal masing-masing populasi sel adalah $C(0) = 5$, $(B(0) = 316)$ dan $X(0) = 100$, dan kondisi akhir *costate* $\lambda_1(1000) = 0$, $\lambda_2(1000) = 0$ dan $\lambda_3(1000) = 0$.



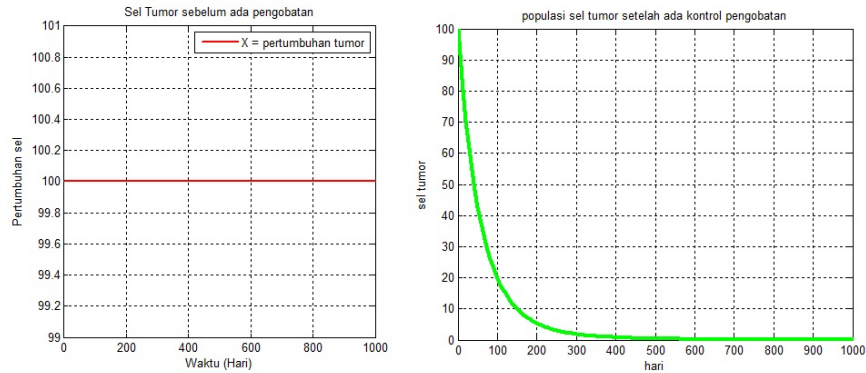
Gambar 4.6: Simulasi sel osteoklas sebelum dan sesudah dikontrol saat $(X(0) > C(0))$



Gambar 4.7: Simulasi sel osteoblas sebelum dan sesudah dikontrol saat $(X(0) > C(0))$

Dari kedua hasil simulasi sel osteoklas dan sel osteoblas saat $(X(0) > C(0))$ terlihat bahwa untuk sel sel osteoklas akan naik sesuai dengan siklus *remodeling* begitu juga dengan sel osteoblas. Hal ini dikarenakan kedua sel ini saling berinteraksi untuk mengoptimalkan proses *remodeling*. Pada saat sebelum adanya pengobatan berupa u_1 dan u_2 , pada simulasi terlihat bahwa produksi sel osteoklas dan osteoblas tidak stabil sehingga menyebabkan proses remodeling terganggu. Sedangkan pada saat setelah adanya kontrol berupa pengobatan menunjukkan hasil simulasi yang seimbang. Artinya produksi sel osteoklas awal dan sel osteoklas

setelah ada pengobatan menghasilkan produksi sel yang seimbang. Begitu juga dengan sel osteoblas yang pada hasil simulasi juga menunjukkan hasil produksi sel yang seimbang. Perbedaan analisa simulasi kasus ($X(0) > C(0)$) dengan kasus



Gambar 4.8: Simulasi sel tumor sebelum dan sesudah dikontrol saat ($X(0) > C(0)$)

($X(0) < C(0)$) adalah saat pemberian kondisi awal sel tumor besar ($x = 100$) dan sel osteoklas awal semakin rendah berpengaruh pada hasil simulasi setelah ada pengontrol menunjukkan bahwa kondisi kenaikan dan penurunan sel osteoklas dan osteoblas semakin stabil dan berpengaruh pada kelancaran proses *remodeling*. Kondisi awal sel tumor yang semakin besar menyebabkan sel osteoklas dan osteoblas bekerja semakin besar pula. Setelah ada pengontrol obat kemoterapi menyebabkan sel tumor turun secara efektif dan sekaligus berpengaruh juga pada kondisi pertumbuhan sel osteoklas dan osteoblas yang semakin seimbang pada setiap periode proses *remodeling* tulang.

BAB 5

PENUTUP

Kesimpulan

1. Ukuran besar kecilnya populasi awal sel tumor $X(0)$, populasi sel osteoklas $C(0)$, osteoblas $B(0)$ pada kondisi awal sangat berpengaruh terhadap keefektifitasan pengobatan kombinasi terapi yang diterapkan dalam proses terapi pada pasien myeloma.
2. Model matematika *remodeling* tulang dengan adanya tumor memiliki 3 titik kesetimbangan yaitu $E_1(C_1^*, B_1^*, X_1^*)$, $E_2(C_2^*, B_2^*, X_2^*)$, dan $E_3(C_3^*, B_3^*, X_3^*)$ dengan nilai masing-masing $E_1(4.9973, 315.586626, 100)$, $E_2(1.216092589, 231.2137541, 2.732372245)$, $E_3(0.093511744, 11, 4656, 100)$. Titik kesetimbangan tanpa pengobatan bersifat tidak stabil.
3. Hasil kontrol yang optimal pada model dinamika *remodeling* tulang pada kasus tumor tulang dengan kontrol pengobatan kemoterapi dan obat herbal adalah
$$u_1^* = \min \left\{ 1, \max \left\{ 0, \frac{\lambda_3 \epsilon_1 X}{2\rho_1} \right\} \right\} \quad (5.1)$$
$$u_2^* = \min \left\{ 1, \max \left\{ 0, \frac{-\lambda_1 \epsilon_2 C}{2\rho_2} \right\} \right\} \quad (5.2)$$
4. Simulasi numerik memperlihatkan bahwa pada saat bobot yang bersesuaian atau sama maka pengontrolan yang diterapkan dapat mereduksi banyaknya sel tumor.

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang proses terapi tumor, yang mengaitkan kendala-kendala seperti jenis kelamin, usia, dan ketahanan tubuh
2. Penelitian selanjutnya disarankan metode lain seperti NLP (*Nonlinear Programming*) yang disimulasikan numerik menggunakan Matlab.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Fatanur. B.2012. "Analisis Stabilitas dan Optimasi Pengobatan Tumor", (Tesis), Institut Teknologi Sepuluh Nopember. Surabaya.
- [2] George, S., "Role of optimal control theory in cancer chemotherapy", *Math.Biosci*, vol.101 ,pp, 237284,1990.
- [3] Svetlana, V.K., R.J. Smith , S.J.Dixon , S.M.Sims and L.M. Wahl, "Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling", *Bone*, vol.33, pp, 206215, 2003.
- [4] Ivan,M.A , "Analisa Sistem Dinamik dan Kontrol Optimal pada Model Epidemi Tipe SEIT dengan Perbedaan Periode *Exposed* dan Tingkat Kejadian Tersaturasi ",(Tesis),2015, Institut Teknologi Sepuluh Nopember. Surabaya.
- [5] Nailul.I, and Mardlijah, "Optimal Feeding Strategy on Microalgae Growth in Fed-Batch Bioreactor Model", *International Journal of Computing Science and Applied Mathematics*, vol.1, pp, 1, 2015
- [6] Ayati,B., C.M.Edwards, G.F. Webb and J.P.Wikswo, "A mathematical model of bone remodeling dynamics for normal bone cell populations and myeloma bone disease", *Biology Direct*, vol.5, pp, 5-28, 2010.
- [7] Sezer, O, "Myeloma Bone Disease: Recent Advances in Biology, Diagnosis, and Treatment", *The Oncologist Express*, vol.14, pp, 276-283, 2009.
- [8] Kini,U., And Nandeesh, B.N, "Physiology of Bone Formation,Remodeling, and Metabolism" , *Springer*, vol.30, p, 4-7,2012.
- [9] Nur, A.A.M., *Analisa Stabilitas Lokal dan Kontrol Optimal Pada Terapi Obat Dalam Pengobatan Kanker*, Institut Teknologi Sepuluh Nopember, Surabaya.2010.
- [10] Desineni, N. S.*Optimal Control Systems*. Florida: CRC Press LLC. vol. 3, 69-80, 2003.

- [11] <http://id.wikipedia.org/wiki/Remodelingtulang>.(diakses pada 24 Februari 2016)
- [12] <http://id.wikipedia.org/wiki/Tumor>.(diakses pada 24 Februari 2016)

BIODATA PENULIS



Penulis bernama lengkap Rizki Fauziah, dilahirkan di Blitar pada 10 April 1991. Pendidikan formal ditempuh mulai dari MI PERWANIDA Blitar, lulus pada tahun 2003, SMP Negeri 1 Blitar, lulus tahun 2006, dan SMA Negeri 1 Blitar, lulus pada tahun 2009. Setelah lulus dari SMA penulis melanjutkan studi di Jurusan Matematika Institut Teknologi Sepuluh Nopember melalui jalur PMDK Reguler sebagai mahasiswa angkatan 2009. Penulis lulus sarjana dengan delapan semester dan wisuda pada bulan September 2013 dengan mendapat gelar Sarjana Sains. Penulis melanjutkan studi S2 di Jurusan Matematika Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya pada tahun 2014 dengan NRP. 1214 201 022. Selama kuliah S1 dan S2 di Jurusan Matematika, penulis mengambil Bidang Minat Pemodelan dan Simulasi. Untuk membentuk jaringan atau membutuhkan informasi yang berhubungan dengan tesis, kritik, dan saran yang berhubungan dengan Tesis ini dapat ditujukan ke alamat e-mail: 10rizkifauziah@gmail.com.